

국내 성인 세균성 수막염의 임상진료지침 권고안

대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한신경과학회, 대한신경외과학회, 대한임상미생물학회

Clinical Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis in Adults in Korea

The Korean Society of Infectious Diseases, The Korean Society for Chemotherapy, The Korean Neurological Association, The Korean Neurosurgical Society, and The Korean Society of Clinical Microbiology

Successful treatment of bacterial meningitis in adults requires a rapid and accurate etiologic diagnosis, appropriate empirical therapy, and adjunctive treatment. Etiology and antimicrobial susceptibility of major pathogens of meningitis can differ by country. Ideal clinical practice guidelines for the management of bacterial meningitis in Korea should be based on studies conducted in Korea. We developed clinical practice guidelines for the management of bacterial meningitis in adults in Korea by adaptation of existing foreign guidelines. These guidelines were developed by the joint committee of the Korean Society for Chemotherapy, the Korean Society of Infectious Diseases, the Korean Neurological Association, the Korean Neurosurgical Society, and the Korean Society of Clinical Microbiology.

Key Words: Practice guideline, Meningitis, Adult

* 중추신경계 감염 진료지침 제정위원회

위원장: 백경란(대한화학요법학회, 성균관의대)

간사: 정두련(대한감염학회, 성균관의대)

위원: 기현균(대한화학요법학회, 건국대의대), 김정훈(대한신경외과학회, 울산의대), 김충현(대한신경외과학회, 한양의대), 박완범(대한화학요법학회, 서울의대), 서대원(대한신경과학회, 성균관의대), 손준성(대한화학요법학회, 경희대의대), 이미숙(대한감염학회, 경희대의대), 이혁민(대한임상미생물학회, 관동의대), 정진원(대한감염학회, 중앙의대)

* 본 임상진료지침 권고안은 대한화학요법학회, 대한감염학회, 대한신경과학회, 대한신경외과학회 및 대한임상미생물학회가 공동으로 중추신경계감염의 임상진료지침 제정위원회를 구성하여 최신 국내외 근거를 검토하고 논의를 거쳐 개발되었고 상기 학회의 학술대회에서 발표하고 의견수렴을 거쳐 제정되었음.

* 본 권고안은 기본적인 원칙을 제시하는 것으로서 모든 환자에 대해서 일률적으로 적용하는 것보다는 지침을 기본적으로 참고하되 개개 환자의 여러 상황을 고려한 의사의 최종적인 판단이 중요함.

* 주요 감염질환에 대한 임상진료지침 제정 사업은 대한감염학회와 대한화학요법학회가 공동으로 추진하고 있는 사업으로서, 본 지침 개발은 대한화학요법학회의 학술연구비 지원을 받아 수행되었다. 제정위원회는 이외에 제약회사, 정부기관, 병원단체 및 이익단체로부터 다른 어떤 연구비 혹은 현물을 제공받지 않았으며, 이로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

Correspondence to the Committee of the Korean Society for Chemotherapy for Development of Clinical Practice Guidelines of Central Nervous System Infections
 The Korean Society for AIDS, Asterium g1203, Maezllan 21, Samseong-dong 158-10, Kangnam-gu, Seoul 135-880, Korea
 Tel: +82-2-557-1755, Fax: +82-2-6499-1755, E-mail: kosa@kosaid.or.kr

핵심 요약(Executive Summary)

1. 세균성 수막염이 의심되는 환자 중 척수천자 전 영상검사를 어떤 환자들에서 시행할 것인가?

- 다음과 같은 경우에 척수천자 전 뇌 영상검사를 시행할 것을 고려한다(B-II) :
면역억제환자, 최근 1주 이내 경련, 유두부종, 의식 수준의 저하, 국소신경증상, 신경학적 질환 기왕력(종양, 뇌졸중, 뇌농양), 경험적 치료 72시간 후에도 지속되는 발열, 요추 천자할 부위의 국소적 감염 징후

2. 세균성 수막염을 진단하고, 바이러스성, 결핵성 혹은 진균성 수막염과 감별하기 위해서 어떤 검사를 시행해야 하는가?

- 뇌척수액 검사는 세균성 수막염 감별에 반드시 필요하며 척수천자를 시행할 것을 권장한다(A-III).
- 뇌척수액 유산염(lactate) 검사는 항균제를 투여 받은 환자에서 세균성 수막염 배제에 유용하므로 이를 고려한다(B-II).
- 혈청 C-reactive protein (CRP)는 수막염에 합당한 척수액 검사 소견을 보이는 환자에서 그람 염색 음성인 환자의 감별에 유용하므로 검사를 고려한다(B-II).
- 혈청 procalcitonin (PCT) 검사는 검사 지표 중 가장 효과적으로 세균성 수막염을 진단할 수 있어 이를 고려한다(B-II).
- 뇌척수액 adenosine deaminase (ADA)는 결핵성 수막염을 감별하는 데 유용하므로 검사를 고려한다(B-II).

3. 세균성 수막염의 원인 진단을 위해서 어떤 특이적 검사를 시행할 것인가?

- 뇌척수액과 혈액 배양은 세균의 확인과 항균제 감수성 검사를 위해 반드시 시행한다(A-III).
- 뇌척수액 그람 염색은 가장 신속하게 균을 확인할 수 있으며 일부에서는 균종 추정까지 가능하므로 반드시 검사를 시행할 필요가 있다(A-III).
- 뇌척수액 직접 항원 검사는 그람 염색에 비해 민감하지는 않으나 이미 항균제를 투여 받은 환자에서 유용하다(B-II).
- 뇌척수액 polymerase chain reaction (PCR)은 최근 평가가 이루어지고 있으며 세균성 수막염이 의심되면 PCR을 고려할 수 있고, 특히 항균제를 투여 받은 환자에서는 원인균 감별에 유용할 수 있다(B-II).

4. 세균성 수막염 환자에서 뇌 MRI 촬영의 적응증은 무엇인가?

- 뇌 영상 촬영 중 뇌 MRI는 다음과 같은 경우에 도움이 될 수 있어 촬영을 고려할 수 있다(C-III) :
두부외상, 뇌신경수술, 혹은 뇌척수액의 누출과 연관된 재발성 뇌수막, 뇌허혈, 뇌경색, 혹은 정맥동 혈전증의 발생, 뇌농양이나 경막하출혈의 동반, 뇌실염이나 뇌수두증의 발생

5. 세균성 수막염 환자에서 반복적인 뇌척수액 검사의 적응증은 무엇인가?

- 항균제 치료에 적절히 반응하고 있는 환자에서 뇌척수액 검사를 반복하는 것은 일반적으로 권장하지 않는다(A-III).
- 적절한 항균제를 사용한 지 48-72시간 후에도 임상적으로 반응하지 않는 경우 뇌척수액 검사를 다시 시행할 것을 권장한다(A-III).

6. 세균성 수막염이 의심되는 경우 얼마나 빨리 경험적 항균제가 투여되어야 하는가?

- 세균성 수막염은 응급질환으로서 이 질환이 의심되거나 진단된 경우 가능한 빨리 적절한 항균제 치료를 시작할 것을 권장한다(A-III).

7. 국내 성인의 급성 세균성 수막염의 원인균과 주요 원인균의 항균제 감수성은 어떠한가?

- 국내 성인에서 지역사회 획득 세균성 수막염의 가장 흔한 원인은 *Streptococcus pneumoniae*이며, 다음으로 흔한 원인균은 *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* 등이다.
- 국내 성인에서 병원 획득 세균성 수막염의 흔한 원인은 그람음성 막대균과 *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *S. pneumoniae* 등이다.

8. 세균성 수막염이 의심되거나 진단된 환자에게 경험적으로 어떤 항균제를 사용해야 하는가?

- 18-50세의 건강한 성인에서는 뇌척수액, 혈액 배양의 결과가 확인될 때까지 vancomycin (15-20 mg/kg을 매 12시간 간격으로 정맥투여)과 3세대 cephalosporin (ceftriaxone 2g을 매 12-24시간 간격으로, 또는 cefotaxime 2g을 매 4-6시간 간격으로 정맥투여)을 병용 투여할 것을 권장한다(A-III).
- Penicillin이나 3세대 cephalosporin에 내성인 *S. pneumoniae*에 의한 수막염이 의심될 경우에는 vancomycin과 3세대 cephalosporin 병용요법에 rifampin 추가를 고려할 수 있다(C-III).
- 50세 이상, 알코올 중독, 만성 쇠약성 질환, AIDS, 면역억제제 투여, 장기 이식 등의 세포성 면역이 저하된 환자에서는 *L. monocytogenes*를 표적으로 ampicillin (2g IV q4h)을 추가할 것을 권장한다(A-III).
- 최근 두경부 외상(두개저 골절, 관통상)이 있었거나, 신경외과 수술 후, 뇌실복강 선트를 가진 환자라면, 경험적 항균제로 vancomycin과 항녹농균 효과를 가진 cephalosporin (ceftazidime 2g 또는 cefepime 2g을 8시간마다 정맥투여)의 병용 투여를 권장한다(A-III).

9. 수막염의 원인 세균이 확인된 후에는 어떤 특이적 항균제를 사용할 것인가?

- Penicillin 감수성(MIC <0.1 µg/mL) 인 폐렴사슬알균 수막염 치료에는 penicillin G 또는 ampicillin을 투여한다(A-III). Penicillin 내성(MIC ≥0.1 µg/mL), ceftriaxone 감수성(MIC <1.0 µg/mL) 인 경우는 3세대 cephalosporin을 권장한다(A-III). Penicillin 내성(MIC ≥0.1 µg/mL), ceftriaxone 비감수성(MIC ≥1.0 µg/mL)인 경우는 vancomycin, 3세대 cephalosporin 병용요법을 권장하고(A-III), 상기 병용요법에 rifampin 추가를 고려할 수 있다(B-III).
- Penicillin 감수성(MIC <0.1 µg/mL) 인 수막알균 수막염 치료에는 penicillin G 또는 ampicillin을 투여하며, penicillin 내성(MIC ≥0.1 µg/mL)인 경우는 3세대 cephalosporin을 권장한다(A-III).
- *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*와 같은 장내 그람음성균에 의한 수막염 치료에는 ceftriaxone이나 cefotaxime과 같은 3세대 cephalosporin을 권장하며(A-II), *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 경우는 cefepime 또는 ceftazidime을 권장한다(A-II). 다만 그람음성균의 경우 내성의 빈도가 증가하고 있으므로 반드시 항균제 감수성 결과를 확인해야 한다.
- Methicillin 감수성 *S. aureus* (MSSA)에 의한 수막염의 치료에는 nafcillin을 권장하며, methicillin 내성인 경우는 vancomycin, rifampin 병용요법을 권장한다(A-III).
- Ampicillin 감수성, gentamicin 감수성 *Enterococcus*에 의한 수막염의 치료에는 ampicillin, gentamicin 병용요법을 권장하며, ampicillin 내성, gentamicin 감수성인 경우는 vancomycin, gentamicin 병용요법을 권장한다(A-III). 다만 gentamicin에 고도내성(>500 µg/mL) 인 경우에는 병용하지 않는다. Ampicillin과 vancomycin에 모두 내성인 경우는 linezolid를 권장한다(B-III).

10. 원인균에 따라 권장되는 항균요법의 기간은?

- 수막알균 수막염과 *Haemophilus influenzae* 수막염의 치료기간은 7일을 권장한다(A-III).
- 폐렴사슬알균 수막염의 치료는 7-10일을 권장한다(A-III).
- *Listeria* 수막염의 치료 기간은 21일로 권장한다(A-III).
- 그람음성균 수막염은 21-28일 항균제 치료를 권장한다(A-III).

11. 스테로이드 보조요법이 필요한가?

- 폐렴사슬알균 수막염이 의심되거나 진단된 성인 환자에서 항균제의 첫 투여 직전 혹은 투여 시에 dexamethasone 10 mg을 정맥주사하고 4일간 6시간 간격으로 투여하는 것을 고려한다(B-III).
- 이미 항균제가 투여된 환자에게 보조적 dexamethasone을 투여 시작하는 것은 권장하지 않는다(A-I).
- *S. pneumoniae*나 *H. influenzae*가 아닌 다른 세균에 의한 급성

세균성 수막염의 경우, dexamethasone 고용량 치료를 항상 사용하는 것은 현재로서는 고려하지 않는다(B-III).

- 보조적 dexamethasone을 투여한 항균제 내성 *S. pneumoniae*에 의한 수막염 환자에 대해서는 치료 기간 동안 임상 경과를 주의 깊게 추적 관찰할 것을 권장한다(A-III).

12. 세균성 수막염 환자에서 다른 대증치료 및 보조요법이 필요한가?

- 세균성 수막염의 조기 진단과 적극적 초기 치료를 위해서는 신경 집중치료실(neurocritical care unit)의 입원 치료가 필요하다. 기본적인 환자 처치로 머리를 바로 하여 30도 올리며, 가래 흡입(suction)은 최소한으로 하며, 안정상태를 유지하게 하며, 정상 또는 중증도의 저체온 요법을 시행할 수 있으며, 과이산화탄소증은 피한다(C-III).
- 뇌부종을 조절하기 위해 고삼투성 제제를 사용할 수 있으며 목표 혈중 삼투압(osmol) 농도는 315-320 mOsm/L을 권장한다(A-I).
- 뇌압 추적 감시 시행 여부는 의식 저하 정도, 신경학적 진찰의 이상 소견, 뇌영상의 뇌실 확장 정도에 따라 결정할 수 있다(C-III).
- 발작이 나타나면 항뇌전증제(antiepileptic drug)를 정맥 투여하며 항뇌전증제로는 phenytoin이나 fosphenytoin 및 최근 개발된 항뇌전증제를 사용할 수 있다(B-III).

13. 뇌실을 통한 항균제 투여의 적응증은 무엇인가?

- 뇌실염이 동반된 중증의 수막염, 화농성 뇌농양이 뇌실 내로 파열된 경우, 뇌척수액 셉트 감염, 항균제 내성균 감염 치료를 위해 혈액-뇌척수액 장벽 투과가 잘 안되는 항균제를 사용해야 하는 경우에는 뇌실을 통한 항균제 투여를 고려할 수 있다(C-III).

14. 뇌척수액 셉트 감염의 치료에서 셉트 장치를 제거해야 하는가? 제거하는 경우 언제 재삽입할 것인가?

- 감염된 셉트 장치를 모두 제거하고 뇌척수액의 뇌실의 배액술을 시행하면서 적절한 항균제 투여를 권장한다(A-II).
- 셉트 장치의 재삽입 시기는 세균 배양검사와 뇌척수액 검사 소견에 따라 결정한다(B-II).

15. 급성세균성수막염의 이차 예방이 필요한가?

1) 수막알균 수막염의 이차 예방은 어느 경우에 필요한가?

- 수막알균 감염 환자 발생 시 증상 발생 전 7일 이내에 환자와 접촉한 가족, 긴밀한 접촉자(구강접촉), 환자의 호흡기 분비물에 노출되는 의료인에 대하여 화학예방요법(chemoprophylaxis)을 실시한다(A-II).
- 항균제 화학예방요법은 최초환자(index case)가 확인된 지 24시간 이내에 시행되어야 하며, 그렇지 못할 경우 가급적 빨리 시행되어야 한다. 최초환자 발생 후 14일이 초과하여 화학예방요법을 시행하는 것은 권고되지 않는다(A-II).

- 성인의 경우 rifampin (600 mg 12시간 간격으로 2일간), ceftriaxone (250 mg 근무 1회) 또는 ciprofloxacin (500 mg 근무 1회)을 사용한다(A-II).

2) *H. influenzae* 수막염의 이차 예방은 어느 경우에 필요한가?

- *H. influenzae* 수막염 환자와 함께 거주하는 접촉자 중에서 소아, 면역억제 환자, 비장절제술을 시행 받은 성인이 있을 경우, 이들에게 화학예방요법을 권장한다(A-I).
- 화학예방요법으로 rifampin (20 mg/kg/day, 최고 용량 600 mg) 4일 투약을 권장하며, 3개월 미만의 영아는 kg당 10 mg, 4일 투약을 권한다(A-I).
- 거주 접촉자 중 Hib 백신 접종이 아직 끝나지 않은 소아가 있을 경우 즉시 1회 추가 접종하고, 권고된 예정 날짜에 맞추어 예방 접종을 완료할 것을 권장한다(A-II).
- 거주 접촉자 중 비장절제술을 시행 받았거나 비장기능 이상을 지닌 성인 환자에서 Hib 백신 접종 후 1년이 경과하였다면 추가 접종을 고려한다(B-III).

서론

1. 배경 및 목적

세균성 수막염의 발생 빈도는 국내 성인 수막염 중 20%를 차지하는 것으로 보고된 바 있으며, 이는 무균성, 결핵성에 이어서 세 번째로 흔한 원인이다[1]. 국내 성인 환자를 대상으로 한 다기간 연구 결과에 따르면, 세균성 수막염으로 인한 사망률은 20%에 이르고, 신경학적 후유증이 16%에 달하였으며, 이처럼 세균성 수막염은 높은 사망률과 심각한 신경학적 합병증을 초래한다[2]. 세균성 수막염은 진단과 치료가 늦어지는 경우 사망과 합병증 위험이 급속도로 증가하기 때문에, 초기에 세균성 수막염을 의심하여 적절한 항균제를 투약하는 것이 매우 중요하다. 이런 임상적 중요성 때문에 외국에서는 원인균과 내성의 역학 자료를 반영한 진료지침을 제정하여 임상에서 적극적으로 이용하고 있다. 국내의 경우, 결핵성 수막염의 발생률이 높고, 세균성 수막염의 원인균 분포와 항균제 내성 실태가 외국과 달라, 국내의 자료들을 근거로 한 진료지침 제정이 반드시 필요하다.

2. 대상 질환 및 지침의 주 대상 사용자

본 진료지침은 18세 이상의 성인에서 발생하는 세균성 수막염을 주 대상질환으로 하였고, 신경외과적 수술 후 수막염, 뇌실 선트 감염을 포함하였다. 본 지침 제정의 목적은 세균성 수막염의 임상양상과 검사상의 특징 및 국내 역학을 고려한 적절한 진료 지침을 제시하여, 세균성 수막염을 조기 진단하고, 효과적인 항균제 투약까지의 시간을 단축하여, 감염으로 인한 사망률을 감소시키고, 신경학적 후유증을 최소화하는 것을 목적으로 한다.

본 진료지침의 주 대상 사용자는 종합병원 및 대학병원에서 중추신경계 감염을 진료하는 내과, 신경과, 신경외과, 응급의학과, 진단검사의

학과 등의 의사 뿐 아니라 이 질환을 진료하는 모든 의사이다.

3. 임상진료지침 개발 과정

1) 임상진료지침 제정위원회의 구성

2010년 5월 대한화학요법학회, 대한감염학회, 대한신경과학회, 대한신경외과학회 및 대한임상미생물학회가 공동으로 중추신경계감염의 임상진료지침 제정위원회를 구성하였다. 위원회는 각 학회에서 추천된 감염내과 전문의 7명, 신경과 전문의 1명, 신경외과 전문의 2명, 임상미생물 전문의 1명을 포함하여, 총 11명으로 구성되었고, 제정위원회를 중심으로 자료 검토 및 지침 개발을 진행하였다.

2) 개작을 위한 기존 지침 선택 및 핵심질문 도출

본 진료지침 개발을 위해 기존 외국 지침의 개작(adaptation) 방법을 이용하였고, ADAPTE 기구에서 만들어 배포한 임상진료지침 수용 개작 매뉴얼(manual for guideline adaptation)을 기초로 진행하였다(<http://www.adapte.org>). 외국 지침 검색을 위해 Medline, EMBase, National guideline clearinghouse, Guideline International Network (GIN) 검색 엔진을 이용하였고, 아시아 지역 지침은 google 및 google 학술 검색을 활용하여 검색하였다. 검색어는 "guideline AND meningitis" 혹은 "guideline AND meningoencephalitis"를 이용하였다. 이런 검색 과정을 거쳐 11개의 영어 논문과 기타 언어 논문 3개가 최종 검색되었고, 6개의 외국 진료지침이 포함되었다. 진료 지침의 질 평가를 위해 AGREE II 도구를 이용하였고, 검색된 기존 외국 진료지침을 범위와 목적, 이해당사자 참여, 개발의 엄격성, 명확성과 표현, 적용성, 편집의 독립성의 6가지 평가 항목으로 세부 평가하였다. AGREE II 평가를 거쳐 기존 중추신경계 감염 진료지침 중에서 미국 Infectious Diseases Society of America (IDSA)의 지침(2004) 과 유럽 European Federation of Neurological Societies (EFNS)의 지침(2008)이 최종 선택되었다[3, 4].

본 진료지침의 핵심질문(key question)은 5개의 기존 외국 진료지침(IDSA, EFNS, Consensus, France, NICE)에서 언급된 질문에서 선정하였고, 위원회의 논의를 거쳐 15개 질문으로 최종 핵심질문을 도출하였다[3-7].

3) 문헌 검색 방법

체계적인 외국 문헌 고찰을 위해, 개별 지침에서 인용한 문헌을 검색하였고, 지침 발간 이후에 게재된 외국 문헌도 추가적으로 검색, 고찰하였다. 지침 발간 이후 게재된 문헌의 검색을 위해서 외국 문헌의 경우 Ovid Medline 데이터베이스를 이용하였고, 국내 문헌은 KoreaMed와 KISS (Korean studies Information Service System)의 검색엔진을 이용하였다. 외국 및 국내 문헌 고찰 이후에 근거 문헌 및 지침 초안을 정리하였고, 위원회 토론을 통해 근거 문헌 채택 여부와 지침 초안을 결정하였다. 근거 문헌은 무작위 통제 임상연구를 최우선으로 채택하였다. 무작위 실험이 없다면 잘 고안된 임상실험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 다중시점연구 순으로 우선 선정하였고, 국내 임상데이터

Table 1. Strength of Recommendation and Quality of Evidence

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies; from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

를 근거로 하였다.

5) 권고 강도 및 근거 수준

권고의 강도와 근거 수준은 Infectious Diseases Society of America (IDSA)의 지침의 권고안을 토대로 대한화학요법학회에서 제시한 권고안을 일부 수정하여 사용하였다(Table 1). 권고의 강도의 경우 A, B, C를 다음과 같이 기술하였다: A, 권장한다 혹은 권장하지 않는다; B, 고려한다 혹은 고려하지 않는다; C, 권장하기에는 근거가 불충분하다, 고려할 수는 있으나 근거가 불충분하다, 혹은 근거가 불충분하나 고려할 수 있다.

6) 관련 학회의 검토 및 의견 수렴

본 진료지침 권고안의 초안은 2011년 대한화학요법학회 대한감염학회 춘계학술대회(2011년 5월 20일), 대한신경과학회 춘계학술대회(2011년 4월 22일), 대한신경외과학회 춘계학술대회(2011년 4월 23일)에서 발표하고, 각 학회 회원들의 의견 및 관련학회 전문가 패널토의 의견을 수렴하고 수정보완을 거쳐 완성하였다.

임상진료지침

1. 세균성 수막염이 의심되는 환자 중 척수천자 전 영상검사를 어떤 환자들에서 시행할 것인가?

<요약>

- 다음과 같은 경우에 척수천자 전 뇌 영상검사를 시행할 것을 고려한다(B-II) :
면역억제환자, 최근 1주 이내 경련, 유두부종, 의식 수준의 저하, 국소신경증상, 신경학적 질환 기왕력(중양, 뇌졸중, 뇌농양), 경험적 치료 72시간 후에도 지속되는 발열, 요추 천자할 부위의 국소적 감염 징후

세균성 수막염 환자에서 뇌척수액 검사는 다른 원인에 의한 수막염과의 감별 및 원인균의 확인을 위하여 필요한 검사이다. 하지만 뇌압이

Table 2. Indications of Imaging of the Brain Prior to Lumbar Puncture

Immunosuppression : HIV infection, immunosuppressant use, transplantation recipient
Recent onset of seizure (within 1 week)
Papilledema
Abnormal level of consciousness
Focal neurological deficit
Paralysis and paraplegia, decreased motor power, gaze palsy, dilated non-reactive pupil, abnormalities of ocular (or extraocular) motility, abnormal visual field
History of neurological disorder : tumor, stroke, brain abscess
Persistent fever more than 72 hrs after the initiation of empirical treatment
Signs of localized infection at lumbar puncture site : soft tissue infection, abscess

상승된 경우 척수 천자 후 뇌간의 압박으로 인한 사망과 같은 합병증을 유발할 수 있다는 위험성이 있다[8, 9]. 세균성 수막염이 의심되는 환자에서 뇌척수액 검사를 시행하기 전 영상의학적 검사가 필요한 상황에 대한 근거로는 후향적 연구 결과 및 일부 전향적 관찰 연구 결과들이 있다[10-12]. 이들에 따르면 면역저하자, 최근 1주 이내의 경련, 유두부종, 의식 상태 변화 및 신경학적인 손상, 과거 중추신경계 질환 등을 적응증으로 들 수 있으며 뇌척수액 검사 부위의 감염증이 있어 뇌척수액 검사 시행이 어려운 경우에도 보조적으로 시행할 수 있다(Table 2) (B-II).

2. 세균성 수막염을 진단하고, 바이러스성, 결핵성 혹은 진균성 수막염과 감별하기 위해서 어떤 검사를 시행해야 하는가?

<요약>

- 뇌척수액 검사는 세균성 수막염 감별에 반드시 필요하며 척수천자를 시행할 것을 권장한다(A-III).
- 뇌척수액 유산염(lactate) 검사는 항균제를 투여 받은 환자에서 세균성 수막염 배제에 유용하므로 이를 고려한다(B-II).
- 혈청 C-reactive protein (CRP)은 수막염에 합당한 척수액 검사 소견을 보이는 환자에서 그람 염색 음성인 환자의 감별에 유용하므로 검사를 고려한다(B-II).
- 혈청 procalcitonin (PCT) 검사는 검사 지표 중 가장 효과적으로 세균성 수막염을 진단할 수 있어 이를 고려한다(B-II).
- 뇌척수액 adenosine deaminase (ADA)는 결핵성 수막염을 감별하는 데 유용하므로 검사를 고려한다(B-II).

수막염이 의심되는 환자에서 가장 먼저 필요한 것은 수막염의 원인을 감별하는 것이다. 수막염의 원인은 다양하지만 크게 세균, 바이러스, 결핵균 및 진균에 의한 것으로 분류할 수 있다. 수막염의 원인을 감별하기 위해 가장 먼저 시행하는 검사는 뇌척수액 검사이다. 일반적으로 뇌척수액 검사 소견만으로 수막염의 원인을 진단할 수는 없지만, 여러 검사 결과를 종합하면 세균성 수막염과 바이러스성 수막염을 감별하는데 도움이 된다[3] (Table 3). 한 후향적 연구에서 뇌척수액 포도당 < 34 mg/dL, 뇌척수액/혈액 포도당 비율 < 0.23 , 뇌척수액 단백질 > 220 mg/dL, 뇌척수액 백혈구 $> 2,000/\text{mm}^3$ 또는 중성구 $> 1,180/\text{mm}^3$ 등의 소견은 세균성 수막염을 99% 이상의 확률로 시사하는 독립적인 예측인자이었다[13]. 그러나, 이에 대한 전향적 연구는 없는 상태이다.

항균제 치료를 받지 않은 환자에서 뇌척수액의 유산염 농도를 측정

Table 3. Comparison of Cerebrospinal Fluid findings of Meningitis

Characteristics	Acute bacterial meningitis	Viral meningitis/encephalitis	Chronic meningitis (Tuberculosis)	Normal CSF
Turbidity	Turbid, cloudy, purulent	Clear	Clear, cloudy	Clear
Opening pressure (mm H ₂ O)	>180	>180	>180	180 (upper limit) ^a
WBC count (cells/mm ³)	1,000-10,000	5-1,000	25-500 ^b	0-5 (neonate 0-30)
Neutrophils (%)	>60 ^c	<20	<50	0-15
Protein (mg/dL)	>50	<100	>50	15-50
Glucose (mg/dL)	<45	45-81	<45	45-81
CSF/Blood glucose ratio	<0.3	>0.5	<0.5	0.6

CSF, cerebrospinal fluid

This table was modified from reference [3]

^aIt may reach 250 mm H₂O in obese adults.^bHigher cellularity in tuberculous meningitis has been occasionally observed in immunocompetent and BCG-vaccinated subjects soon after the initiation of anti-tuberculous therapy.^cNeutrophilic response in tuberculous meningitis is known with acute onset and in HIV patients. Lymphocytic pleocytosis may be seen in cases which have already been partially treated with antibiotics.

하는 것은 세균성 수막염을 감별하는 데 도움이 된다(B-II). 78명의 급성 수막염 환자에서 뇌척수액 유산염 농도 >4.2 mmol/L를 세균성 수막염의 지표로 평가한 결과, 민감도 96%, 특이도 100%, 양성예측도 100% 및 음성예측도 97%이었다[14]. 그러나 뇌척수액 유산염 농도 측정은 일반적으로 비특이적이며, 중추신경계의 유산염 농도를 증가시킬 수 있는 다른 요인들(뇌 저산소증/허혈, 혐기성 당분해, 혈액순환 장애 및 뇌척수액 백혈구의 대사 등)에 의해서도 증가할 수 있다[4]. 뇌척수액 유산염 검사(cutoff, 4.0 mmol/L)는 신경외과 수술 후 발생한 세균성 수막염을 진단하는 데 유용하다는 연구가 있다[15]. 최근에 발표된 메타 분석에서, 뇌척수액 유산염 측정이 세균성 수막염과 무균성 수막염을 감별하는 데 민감도 93% 및 특이도 96%로서, 뇌척수액 혈당, 뇌척수액/혈장 혈당 비율, 뇌척수액 단백질 및 뇌척수액 백혈구 숫자보다 높은 진단적 가치를 보였다[16]. 또한 입원 당시에 CSF 검사 소견이 음성인 254 명의 수막염 환자를 대상으로 시행된 전향적 연구에서(cutoff, 3.8 mmol/L), 뇌척수액 유산염 농도는 민감도 94%, 특이도 92%, 양성 예측도 82% 및 음성 예측도 99%로 좋은 결과를 보였다[17]. 특히, 뇌척수액 유산염 농도의 높은 음성 예측도는 항균제로 치료를 이미 받은 환자에서 세균성 수막염을 감별하는 데 유용하다(B-II).

C-reactive protein (CRP)는 대표적인 급성기 반응 물질로 염증 반응을 평가하는 데 유용하다. 세균성 수막염을 바이러스성 수막염과 감별하기 위한 CRP의 유용성을 메타 분석한 결과, 혈청 CRP 농도는 민감도 69-99% 및 특이도 28-99%로 연구에 따라 큰 차이를 보였지만 세균성 수막염 진단에는 유용하였다[18]. 다른 메타 분석에서는 그람 염색에서 세균이 관찰되지 않는 환자에서 세균성 수막염을 진단하는 데 혈청CRP는 민감도 96%, 특이도 93% 및 음성 예측도 99%를 보였다[19]. 국내에서는 50명의 무균성 수막염, 23명의 세균성 수막염 및 18명의 결핵성 수막염 환자를 비교한 연구에서, 혈청 CRP 수치가 20 mg/dL 미만인 환자에서 세균성 수막염인 환자는 없었으며 무균성 수막염 환자의 92% 및 결핵성 수막염 환자의 73%에서 혈청 CRP 수치가 20 mg/dL 미만이었다[20]. 세균성 수막염 진단을 위한 혈청 CRP 농도(cutoff)를 20 mg/dL로 설정하면 민감도 100%, 특이도 88%이었다. 혈청 CRP 농도의 높은 음성 예측도를 고려한다면, 수막염에 합당한 CSF 검사 소견을 보이지만 그람 염색에서 균이 보이지 않는 환자에서

세균성 수막염을 감별하는 데 유용하다 (B-II).

혈청 procalcitonin (PCT)은 세균 감염에 특이적인 지표로 수막염으로 입원한 59명의 소아를 대상으로 시행한 연구에서 세균성 수막염 진단을 위한 PCT (cutoff 5.0 ng/mL)의 민감도는 94%, 특이도는 100%이었다[21]. 성인에서는 혈청 농도 0.2 ng/mL을 세균성 수막염의 진단 기준으로 정했을 때 민감도와 특이도가 모두 100%이었으나[22], 위음성으로 인해 69%의 낮은 민감도를 보고한 연구도 있다[23]. 그람 염색 음성인 18명의 세균성 수막염과 133명의 기타 수막염 환자를 대상으로 시행한 전향적 다기관 연구에서 PCT (cutoff 2.13 ng/mL)는 민감도 87%, 특이도 100%, 양성 예측도 100% 및 음성예측도 99%로 CRP (cutoff 22 mg/L, 민감도 78%, 특이도 74%, 양성 예측도 28%, 음성 예측도 96%)보다 우수한 결과를 보였다[24]. 또한 입원 당시 CSF 검사 소견이 음성인 254 명의 수막염 환자를 대상으로 시행된 전향적 연구에서도 PCT (cutoff 0.28 ng/mL)은 민감도 95%, 특이도 100%, 양성 예측도 97% 및 음성 예측도 100%로 뇌척수액 유산염 농도보다 더 우수한 결과를 보였다[17].

Adenosine deaminase (ADA)는 주로 활성화된 T 림프구에서 분비되며, 결핵균에 의한 감염에서 주로 증가하는 것으로 알려져서 결핵성 흉막염을 진단하는 데 이용되고 있다. 380명의 환자를 포함하는 메타 분석에서, 뇌척수액 ADA 검사는 세균성 수막염과 결핵성 수막염을 구분하지는 못하였으나 cutoff에 따라서는 결핵 진단에 도움이 되었다[25]. ADA 1-4 U/L 인 경우는 결핵성 수막염 진단에 대한 민감도와 특이도가 각각 >93%와 <80%로 결핵성 수막염을 배제하는 데 유용하였고, ADA >8 U/L인 경우는 민감도 <59% 및 특이도 >96%로 세균성 수막염을 배제한 환자에서 결핵성 수막염 진단에 유용하였다. 결핵성 수막염을 다른 수막염과 비교한 전향적 연구에서는 결핵성 수막염 진단을 위한 뇌척수액 ADA cutoff를 10.5 U/L로 정했을 때, 민감도 81%, 특이도 86%, 양성 예측도 85% 및 음성 예측도 82%이었으며[26], cutoff를 10 U/L로 정했을 때의 민감도와 특이도는 각각 93% 및 97%로 결핵균 PCR의 45% 및 92% 보다 결핵성 수막염 진단에 유용하였다[27]. 다른 연구에서는, 뇌척수액의 평균 ADA 수치가 결핵성 수막염에서 14.1±5.4로 다른 원인에 의한 수막염보다 의미 있게 높았으며 cutoff를 9.5 U/L로 보고하였다[28]. 국내에서는 30명의 결핵성 수막염 환자를 포

한 연구에서(cutoff 10 U/L) 민감도 80% 및 특이도 98%를 보고하였고[29], 결핵성 수막염을 다른 수막염과 감별한 연구에서 바이러스성 수막염과의 감별을 위해서는 cutoff 7 U/L에서 민감도 83%와 특이도 95%를 보였고, 세균성 수막염과의 감별을 위해서는 cutoff 10 U/L에서 민감도 58% 및 특이도 89%를 보였다[30].

3. 세균성 수막염의 원인 진단을 위해서 어떤 특이적 검사를 시행할 것인가?

〈요약〉

- 뇌척수액과 혈액 배양은 세균의 확인과 항균제 감수성 검사를 위해 반드시 시행한다(A-III).
- 뇌척수액 그람 염색은 가장 신속하게 균을 확인할 수 있으며 일부에서는 균종 추정까지 가능하므로 반드시 검사를 시행할 필요가 있다(A-III).
- 뇌척수액 직접 항원 검사는 그람 염색에 비해 민감하지는 않으나 이미 항균제를 투여 받은 환자에서 유용하다(B-II).
- 뇌척수액 polymerase chain reaction (PCR)은 최근 평가가 이루어지고 있으며 세균성 수막염이 의심되면 PCR을 고려할 수 있고, 특히 항균제를 투여 받은 환자에서는 원인균 감별에 유용할 수 있다(B-II).

세균성 수막염의 원인균을 진단하기 위해서는 뇌척수액 배양을 반드시 시행해서 세균을 분리해야 하며, 이는 항균제 감수성 검사를 시행하기 위해서도 필요하다(A-III). 항균제를 투여 받지 않은 환자의 뇌척수액 배양에서 세균이 분리되는 비율은 70-85%이며, 적어도 48시간의 시간이 소요된다. 따라서 원인균 진단을 위한 신속 검사가 세균 배양과 함께 시행될 필요가 있다[4].

그람 염색은 지역사회에서 발생한 세균성 수막염의 원인균을 확인할 수 있는 가장 신속하고 간단한 검사 방법이며, 민감도와 특이도는 각각 60-90% 및 $\geq 97\%$ 이다[31]. 그람 염색에서 세균이 관찰될 확률은 뇌척수액에 존재하는 세균의 수에 비례한다. 그람 염색의 통상적인 민감도는 10^5 colony forming unit (CFU)/mL이며, 뇌척수액의 세균 수에 따른 검사의 민감도는 다음과 같다: $\leq 10^3$ CFU/mL, 25%; 10^3 - 10^5 CFU/mL, 60%; $>10^5$ CFU/mL, 97% [32]. 따라서 뇌척수액 그람 염색을 시행할 때, cyto-spin 농축을 시행하면 균을 관찰할 수 있는 확률이 100배까지 증가할 수 있다[33]. 그람 염색에서 균을 확인할 수 있는 가능성은 균종에 따라서도 달라서 *Streptococcus pneumoniae*는 90%, *Haemophilus influenzae*는 86%, *Neisseria meningitidis*는 75%, 기타 그람음성 막대균은 50%, *Listeria monocytogenes*는 3분의 1에서 세균을 확인할 수 있다[13, 34, 35]. 항균제로 치료 받은 환자에서는 그람 염색의 양성률이 20% 정도까지 감소할 수 있으며, 그람 염색에서의 위양성은 시험자의 판독 오류, 시약의 오염 및 천자 시에 발생한 오염 등으로 생길 수 있다.

직접 항원 검사(latex agglutination 등)는 뇌척수액에 존재하는 세균의 항원을 응집법으로 검사하여 육안으로 확인하는 것이다. 직접 항원 검사는 세균성 수막염의 주요 원인균인 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* 및 *Streptococcus agalactiae*를 대상으

로 시행한다. 직접 항원 검사는 검사가 간단하고, 15분 이내에 신속하게 결과를 확인할 수 있으며, 이미 시작된 항균제 치료에 의해 거의 영향을 받지 않는다[36]. 하지만, 검사의 민감도가 그람 염색에 비해서 월등하지 않은 것이 단점이다. 배양 음성인 뇌척수액 검체를 대상으로 시행한 연구에서 직접 항원 검사의 민감도는 7%로 매우 낮았다[37]. 따라서 직접 항원 검사를 세균성 수막염의 원인을 감별하기 위해 통상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다. 국내에서 직접 항원 검사와 그람 염색 및 배양의 유용성을 후향적으로 관찰한 연구에서, 항균제를 투여 받지 않은 세균성 수막염 환자군(30명)에서 직접 항원 검사의 민감도는 92%로 배양(97%)보다는 낮았지만 그람 염색(70%)보다는 높았고, 특히 항균제로 이미 치료를 받은 환자군(24명)에서는 배양(29%) 및 그람 염색(17%)에 비해 월등히 높은 양성률(80%)을 보였다[38]. 결론적으로 직접 항원 검사는 세균성 수막염이 의심되는 모든 환자에 대해서 통상적으로 시행할 필요는 없으나, 항균제를 투여 받은 환자에서 그람 염색과 배양이 모두 음성인 환자에서는 검사시행을 고려한다(B-II).

뇌척수액에서 수막염의 원인균을 감별하기 위해 PCR을 시행할 수 있다. PCR은 매우 민감하며, 신속한 결과보고가 가능하고, 세균의 생존 여부에 영향을 받지 않으면서 비교적 특이도가 높다는 장점이 있다. *N. meningitidis*에 의한 수막염 환자를 대상으로 시행한 연구에서 PCR의 민감도와 특이도는 모두 91%이었고[39], 304개의 뇌척수액 검체를 대상으로 semi-nested PCR을 시행한 연구에서는 민감도 94% 및 특이도 96%를 보였다[40]. 가장 민감한 real-time PCR (RT-PCR)을 사용하여 168개의 세균성 수막염이 의심되는 검체를 대상으로 시행한 평가에서, RT-PCR은 72%의 검체에서 원인균을 확인하여 배양 검출률 48%에 비해 높은 진단율을 보여 주었고, 특히 항균제를 이미 처방 받은 환자에서 월등히 높은 진단율을 보였다[41]. 최근 들어서는 검사하는 표적 세균의 유무만이 확인 가능했던 일반 PCR의 단점을 극복하기 위해 다양한 세균을 간단하게 증폭해서 염기서열분석을 통해 동정하는 광범위 PCR (broad-range PCR)도 사용되고 있다. 74명의 지역사회 세균성 수막염 환자를 포함한 345명의 환자에 대한 전향적 연구에서 광범위 PCR은 민감도 59%, 특이도 97%, 양성 예측도 86% 및 음성 예측도 91%로 배양(민감도 43%, 특이도 97%, 양성 예측도 82% 및 음성 예측도 86%)보다 세균성 수막염의 원인 진단에 더 좋은 성적을 보였다[42] (B-II). 결론적으로 PCR에 의한 원인균 검출은 일반 PCR과 광범위 PCR에서 모두 유용하며 특히 항균제를 이미 투여 받은 환자에서 높은 진단율을 보이지만 임상적인 평가를 위해서는 보다 많은 자료가 축적되어야 할 것으로 판단된다.

4. 세균성 수막염 환자에서 뇌 MRI 촬영의 적응증은 무엇인가?

〈요약〉

- 뇌 영상 촬영 중 뇌 MRI는 다음과 같은 경우에 도움이 될 수 있어 촬영을 고려할 수 있다(C-III):
두부외상, 뇌신경수술, 혹은 뇌척수액의 누출과 연관된 재발성 뇌수막, 뇌허혈, 뇌경색, 혹은 정맥동 혈전증의 발생, 뇌농양이나 경막하출혈의 동반; 뇌실염이나 뇌수두증의 발생

세균성 수막염에서 뇌 영상 촬영이 모든 환자에서 필요한 것은 아니며, 일반적으로 응급으로 시행되지 않는다. 그러나 다음과 같은 증세가 나타날 때 고려해 볼 수 있다: 첫째, 새로운 국소신경증상이나 유두부종이 관찰될 때; 둘째, 뇌혈관질환의 합병증이 의심될 때; 셋째, 새로운 증상으로 간질발작, 안면신경 마비 등의 뇌신경 마비를 포함한 위악, 두통 악화, 시각 이상이 나타날 때; 넷째, 치료에도 불구하고 고열(38.5도), 의식장애, 심한 두통이 지속될 때[3, 5, 6] (C-III).

특히, 뇌 MRI는 다음과 같은 경우에 도움이 될 수 있어 촬영을 고려할 수 있다: 두부외상, 뇌신경수술, 혹은 귀나 코로 뇌척수액의 누출과 연관된 재발성 수막염; 뇌허혈, 뇌경색, 혹은 정맥동 혈전증의 발생; 뇌농양이나 경막하출혈의 동반; 뇌실염이나 뇌수두증의 발생[3, 5, 43] (C-III). 뇌 MRI 촬영에는 다양한 방법이 있기 때문에 질환에 따라서 적절한 MRI 촬영방법을 이용해야 한다. 다음과 같은 MRI 영상 촬영방법을 통해 병변을 보다 효과적으로 확인할 수 있다[3, 43-48] (C-III). 조영제를 이용한 액체강화역전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상은 수막염을 확인하기 쉽다. 조영제를 이용한 T1 강조영상(T1 weighted image)은 뇌농양의 진단에 용이하다. 확산강조영상(diffusion weighted image)은 뇌허혈, 뇌경색, 경막하농양을 진단하는데 유리하다. MR 혈관조영술로 혈관수축 등의 병리기전을 확인할 수 있다.

5. 세균성 수막염 환자에서 반복적인 뇌척수액 검사의 적응증은 무엇인가?

<요약>

- 항균제 치료에 적절히 반응하고 있는 환자에서 뇌척수액 검사를 반복하는 것은 일반적으로 권장하지 않는다(A-III).
- 적절한 항균제를 사용한 지 48-72시간 후에도 임상적으로 반응하지 않는 경우 뇌척수액 검사를 다시 시행할 것을 권장한다(A-III).

항균제 치료에 적절히 반응하고 있는 세균성 수막염 환자에서 뇌척수액에서 균이 없어졌는지, 또는 뇌척수액의 검사 수치가 좋아졌는지 확인하기 위해 뇌척수액 검사를 반복하는 것은 일반적으로 권장하지 않는다[4] (A-III). 하지만 적절한 항균제를 사용한 지 48-72시간 후에도 임상적으로 반응하지 않는 환자에게는 뇌척수액 검사를 다시 시행할 것을 권장한다(A-III). 여기에서 임상적으로 반응하지 않는다는 것은 의식이 호전되지 않거나 감염의 징후가 계속되는 상황을 의미한다.

특히, penicillin이나 cephalosporin에 내성을 보이는 폐렴사슬알균 수막염에서, 더구나 스테로이드 보조요법을 사용한 경우에는 임상적 반응이 없을 때 반복적인 뇌척수액 검사를 시행하는 것이 중요하다[49, 50]. 수막염의 원인으로 흔하지 않은 세균(즉, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus*, *Listeria* 이외의 세균)에 의한 수막염에서도 치료 48-72 시간 후 뇌척수액 검사를 시행하는 것이 필요할 수 있다[5]. 또한, 뇌척수액 셉트(shunt, 단락) 감염 환자에서 셉트 제거 후 배액카테터를 유지하고 있는 경우 항균제 반응이나 배액이 적절한지 확인하기 위해서 뇌척수액 지표를 추적할 수 있다[4].

6. 세균성 수막염이 의심되는 경우 얼마나 빨리 경험적 항균제가 투여되어야 하는가?

<요약>

- 세균성 수막염은 응급질환으로서 이 질환이 의심되거나 진단된 경우 가능한 빨리 적절한 항균제 치료를 시작할 것을 권장한다(A-III).

세균성 수막염이 의심되는 환자를 진료 시작하는 시점으로부터 얼마나 빨리 항균제 투여를 시작하는 것이 효과적인지에 대한 명확한 근거는 없다. 세균성 수막염의 예후에 미치는 요인들은 복잡하며 여러 측면들이 있으나 항균제 투여가 지연되어 뇌척수액 내에 존재하는 세균의 살균이 지연되는 경우 신경학적 손상이 더 많이 발생하였다는 연구가 있다[51, 52]. 또한 환자가 병원에 도착한 후 항균제 투여가 지연되는 경우 임상경과가 좋지 않음을 제시한 후향적 연구 결과도 있다[53, 54]. 하지만, 항균제 투여 시작 시기에 대한 전향적 연구나 무작위 비교 임상연구 결과는 없다. 응급질환이라는 점과 몇 개의 후향적 연구 결과들을 감안할 때 세균성 수막염의 진단이 의심되거나 확진된 환자에게는 가능한 한 빨리 적절한 항균제 치료를 시작할 것을 권장한다[55-57] (A-III).

7. 국내 성인의 급성 세균성 수막염의 원인균과 주요 원인균의 항균제 감수성은 어떠한가?

<요약>

- 국내 성인에서 지역사회 획득 세균성 수막염의 가장 흔한 원인은 *Streptococcus pneumoniae*이며, 다음으로 흔한 원인균은 *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* 등이다.
- 국내 성인에서 병원 획득 세균성 수막염의 흔한 원인은 그람음성 막대균과 *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *S. pneumoniae* 등이다.

국내 성인에서 세균성 수막염의 원인균 및 그 항균제 감수성에 대한 자료는 많지 않으며, 특히 병원 획득 수막염에 대한 자료는 극히 미비하다. 하지만 지금까지 발표된 연구에 따르면 국내 성인에서 지역사회 획득 세균성 수막염의 가장 흔한 원인은 *S. pneumoniae*이며, 전체 균 동정 중의 약 50%를 차지한다. 이 균의 penicillin 내성률은 60-83%, 3세대 cephalosporin 비감수성은 40-42% 정도로 보고되고 있다[2, 58, 59]. 다음으로 흔한 원인균은 *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes* 등이다. 군대 등 젊은이들이 집단 생활을 하는 곳에서는 *N. meningitidis*에 대한 주의가 필요하며[60], 국내 성인의 지역사회 획득 세균성 수막염의 원인 중 *H. influenzae*는 감소하는 추세를 보이고 있다[2, 58]. 국내 한 논문에서 지역사회 획득 수막염을 야기한 *S. aureus* 중 methicillin 내성 *S. aureus* (MRSA)의 비율을 33% (6/18)로 보고하였으나[2], MRSA 획득의 위험인자가 후향적으로 조사되었다는 한계가 있어서 국내 지역사회 획득 수막염에서 MRSA의 비중에 대해서는 추가적인 전향적 연구가 필요하겠다.

성인에서 병원 획득 수막염의 흔한 원인은 그람음성 막대균과 *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *S. pneumoniae* 등

Table 4. Antibiotics Recommended for Empirical Therapy in Patients with Suspected Bacterial Meningitis

Group of patients	Recommended agents	Alternative agents
Immunocompetent		
Age, 18 to 50 year old	Vancomycin+3 rd generation cephalosporin ^a	Vancomycin+moxifloxacin ^b
Age, > 50 year old	Vancomycin+3 rd generation cephalosporin ^a +ampicillin	Vancomycin+moxifloxacin ^b +trimethoprim/sulfamethoxazole ^c
Alcoholism, debilitating diseases, and cellular immune dysfunction	Vancomycin+3 rd generation cephalosporin ^a +ampicillin	Vancomycin+moxifloxacin ^b +trimethoprim/sulfamethoxazole ^c
Post-neurosurgery, post-head trauma, or ventriculoperitoneal shunt	Vancomycin+anti-pseudomonal cephalosporins ^d	Vancomycin+aztreonam ^b , carbapenem ^e , or ciprofloxacin

^aCefotaxime, ceftriaxone; rifampin can be added to these drugs in suspected cases to have penicillin- or cephalosporin-resistance (C-III).

^bAlternative for 3rd generation cephalosporin

^cAlternative for ampicillin

^dCefepime, ceftazidime

^eMeropenem, imipenem

이다[58]. 두개강내 거치 카테터(intracranial indwelling catheter)와 같은 뇌실 밖 배액(external ventricular drainage) 장치를 가지고 있는 환자의 경우에는 *S. aureus*가 가장 흔한 원인균이며 그 밖에 coagulase-negative *Staphylococcus*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 등 그람음성 막대균이 원인균일 수 있다[61].

8. 세균성 수막염이 의심되거나 진단된 환자에게 경험적으로 어떤 항균제를 사용해야 하는가?

〈요약〉

- 18-50세의 건강한 성인에서는 뇌척수액, 혈액 배양의 결과가 확인 될 때까지 vancomycin (15-20 mg/kg을 매 12시간 간격으로 정맥투여)과 3세대 cephalosporin (ceftriaxone 2 g을 매 12-24시간 간격으로, 또는 cefotaxime 2 g을 매 4-6시간 간격으로 정맥투여)을 병용 투여할 것을 권장한다(A-III).
- Penicillin이나 3세대 cephalosporin에 내성인 *S. pneumoniae*에 의한 수막염이 의심될 경우에는 vancomycin과 3세대 cephalosporin 병용요법에 rifampin 추가를 고려할 수 있다(C-III).
- 50세 이상, 알코올 중독, 만성 쇠약성 질환, AIDS, 면역억제제 투여, 장기 이식 등의 세포성 면역이 저하된 환자에서는 *L. monocytogenes*를 표적으로 ampicillin (2g IV q4h)을 추가할 것을 권장한다(A-III).
- 최근 두정부 외상(두개저 골절, 관통상)이 있었거나, 신경외과 수술 후, 뇌실복강 셉트를 가진 환자라면, 경험적 항균제로 vancomycin과 항녹농균 효과를 가진 cephalosporin (ceftazidime 2 g 또는 cefepime 2 g을 8시간마다 정맥투여)의 병용 투여를 권장한다(A-III).

세균성 수막염이 의심되거나 진단된 환자에게 적절한 경험적 항균제의 선택은 매우 중요하다. 경험적 항균제의 선택 시 반드시 고려해야 할 사항은 뇌척수액의 그람 염색 소견 또는 환자의 연령, 알코올 중독, 만성 쇠약 질환, 세포면역저하 등 기저질환 유무, 두정부 외상이나 수술 여부, 감염 획득 장소 등의 위험요인을 고려하여 가능성이 높은 원인균을 추정하고 이를 표적으로 뇌척수액 내에서 살균효과를 유지할 수 있는 항균제이어야 한다. 호중구, 형질세포, 보체, 면역글로불린들이 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통해 상당량 제거되므로 거미막 밑 공간(subarachnoid space)에서 식세포 작용과 같은 인체 방어 기

능은 매우 감소되어 있으며, 세균이 일단 거미막 밑 공간으로 침입하면 급속히 증식하게 된다.

위원회에서는 최근까지 발표된 국내외 세균성 수막염 치료에 대한 지침들과 관련 연구들을 분석하였으며, 경험적 치료에 대한 총 12개의 관련 논문들을 참고하였다[3-4, 6, 62-70]. 국내 세균성 수막염의 원인균에 대한 연구에 의하면 3세대 cephalosporin에 내성을 보이는 *S. pneumoniae*가 40%로 높은 편이며, MRSA가 지역사회 획득 *S. aureus* 수막염에서 33.3%인 것으로 보고되었다[2]. 따라서, 18-50세의 건강한 성인에서는 뇌척수액, 혈액 배양의 결과가 확인될 때까지 vancomycin (15-20 mg/kg을 매 12시간 간격으로 정맥투여)과 3세대 cephalosporin (ceftriaxone 2 g을 매 12-24시간 간격으로, 또는 cefotaxime 2 g을 매 4-6시간 간격으로 정맥투여)을 병용 투여할 것을 권장한다(Table 4) (A-III). Vancomycin 투여 2-3일 후 혈중 vancomycin 최저 농도를 측정하여 15-20 µg/mL를 유지하도록 용법을 조절한다. Penicillin이나 3세대 cephalosporin에 내성인 *S. pneumoniae*에 의한 수막염이 의심될 경우에는 vancomycin과 3세대 cephalosporin 병용요법에 rifampin 추가를 고려할 수 있다. 특히 뇌척수액 셉트 감염인 경우 셉트를 제거하지 못할 경우에는 rifampin을 병용하는 것이 권장된다. 만일 과거에 beta-lactam에 대한 아나필락시스가 있었다면 cephalosporin 대신 moxifloxacin 400 mg을 24시간마다 정맥투여 하는 것으로 대체하는 것을 고려한다.

50세 이상, 알코올 중독, 만성 쇠약성 질환, 에이즈, 면역억제제 투여, 장기 이식 등의 세포성 면역이 저하된 환자에서는 *L. monocytogenes*를 표적으로 ampicillin (2 g IV q4h)을 추가할 것을 권장한다(A-III). 과거 beta-lactam 아나필락시스가 있었다면 ampicillin 대신 trimethoprim/sulfamethoxazole (trimethoprim 염기를 기준으로 5-10 mg/kg을 6-12시간마다 정맥투여)로 대체하는 것을 고려한다.

최근 두정부 외상(두개저 골절, 관통상)이 있었거나, 신경외과 수술 후, 뇌실복강 셉트를 가진 환자라면, 경험적 항균제로 vancomycin과 항녹농균 효과를 가진 cephalosporin (ceftazidime 2 g 또는 cefepime 2 g을 8시간마다 정맥투여)의 병용 투여를 권장한다(A-III). 과거 beta-lactam 아나필락시스가 있었다면 cephalosporin 대신 aztreonam (2 g IV q 6-8 h), ciprofloxacin (400-600 mg IV q12h), 또는 carbapenem으로 대체하는 것을 고려한다.

9. 수막염의 원인 세균이 확인된 후에는 어떤 특이적 항균제를 사용할 것인가?

〈요약〉

- Penicillin 감수성(MIC <0.1 µg/mL) 인 폐렴사슬알균 수막염 치료에는 penicillin G 또는 ampicillin을 투여한다(A-III). Penicillin 내성(MIC ≥0.1 µg/mL), ceftriaxone 감수성(MIC <1.0 µg/mL)인 경우는 3세대 cephalosporin을 권장한다(A-III). Penicillin 내성(MIC ≥0.1 µg/mL), ceftriaxone 비감수성(MIC ≥1.0 µg/mL)인 경우는 vancomycin, 3세대 cephalosporin 병용요법을 권장하고(A-III), 상기 병용요법에 rifampin 추가를 고려할 수 있다(B-III).
- Penicillin 감수성(MIC <0.1 µg/mL) 인 수막알균 수막염 치료에는 penicillin G 또는 ampicillin을 투여하며, penicillin 내성(MIC ≥0.1 µg/mL)인 경우는 3세대 cephalosporin을 권장한다(A-III).
- *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*와 같은 장내 그람음성균에 의한 수막염 치료에는 ceftriaxone이나 cefotaxime과 같은 3세대

cephalosporin을 권장하며(A-II), *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 경우는 cefepime 또는 ceftazidime을 권장한다(A-II). 다만 그람음성균의 경우 내성의 빈도가 증가하고 있으므로 반드시 항균제 감수성 결과를 확인해야 한다.

- Methicillin 감수성 *S. aureus* (MSSA)에 의한 수막염의 치료에는 nafcillin을 권장하며, methicillin 내성인 경우는 vancomycin, rifampin 병용요법을 권장한다(A-III).
- Ampicillin 감수성, gentamicin 감수성 *Enterococcus*에 의한 수막염의 치료에는 ampicillin, gentamicin 병용요법을 권장하며, ampicillin 내성, gentamicin 감수성인 경우는 vancomycin, gentamicin 병용요법을 권장한다(A-III). 다만 gentamicin에 고도내성(>500 µg/mL)인 경우에는 병용하지 않는다. Ampicillin과 vancomycin에 모두 내성인 경우는 linezolid를 권장한다(B-III).

세균성 수막염의 원인균과 그 항균제 감수성이 확인되면, 그 결과에 따라 항균제가 적절히 조정되어야 한다. 본 지침에서 항균제 처방 권고안은 Table 5에 요약되어 있다. 균종에 따른 특이적 항균제 선택은 항

Table 5. Recommendations for Specific Antimicrobial Therapy in Bacterial Meningitis based on Isolated Microorganism and Susceptibility Test

Microorganism, susceptibility	Standard therapy	Alternative therapies
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin		
MIC<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	3 rd generation cephalosporin ^a
MIC≥0.1 µg/mL		
Ceftriaxone or cefotaxime		
MIC <1.0 µg/mL	3 rd -generation cephalosporin ^{ab}	Fluoroquinolone ^c (B-II), cefepime (B II), Meropenem ^d (B II)
MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^a	Fluoroquinolone ^c (B-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	3 rd -generation cephalosporin ^a
≥0.1 µg/mL	3 rd generation cephalosporin ^a	Fluoroquinolone, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Trimethoprim sulfamethoxazole, meropenem (B III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	3 rd generation cephalosporin ^a (B III)
<i>Escherichia coli</i> and other Enterobacteriaceae ^f	3 rd -generation cephalosporin (A-II)	Aztreonam, fluoroquinolone (B-III), meropenem, trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^f	Cefepime ^e or ceftazidime ^e (A-II)	Aztreonam ^e , ciprofloxacin ^e (B-III), meropenem ^e
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Ampicillin susceptible	Ampicillin	3 rd -generation cephalosporin ^a , cefepime, fluoroquinolone
Ampicillin resistant	3 rd -generation cephalosporin (A-I)	Cefepime (A-I), fluoroquinolone
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin ^b , meropenem (B-III)
Methicillin resistant	Vancomycin ^b	linezolid (B-III), Trimethoprim-sulfamethoxazole
<i>Enterococcus</i> spp.		
Ampicillin susceptible	Ampicillin plus gentamicin ^g	
Ampicillin resistant	Vancomycin plus gentamicin ^g	
Ampicillin and vancomycin resistant	Linezolid (B-III)	

All recommendations are A-III, unless otherwise indicated.

^aCeftriaxone or cefotaxime

^bRifampin is recommended to be added in combination with these drugs (B-III).

^cMoxifloxacin

^dImipenem also could be considered. However imipenem more likely to cause seizure than meropenem.

^eAddition of an aminoglycoside should be considered.

^fChoice of a specific antimicrobial agent must be guided by in vitro susceptibility test results.

^gSusceptibility test should include the presence of high-level resistance to gentamicin (>500 µg/mL) and streptomycin (>2,000 µg/mL). Optimal synergistic antimicrobial therapy is not available for enterococci with high-level resistance to both gentamicin and streptomycin.

균제 감수성과 뇌척수액 내 투과 능력을 고려하였으며, 기존 외국지침과 함께 최신 연구결과들을 검토하여 결정하였다.

1) Cephalosporins

Cefotaxime, ceftriaxone과 같은 3세대 cephalosporin은 수막염 치료에 중요한 약제이다. 흔한 원인균인 *S. pneumoniae*와 *N. meningitidis*에 의한 수막염 치료에서 penicillin 내성인 경우 ($MIC \geq 0.1 \mu g/mL$) 3세대 cephalosporin이 우선 권장된다[50, 71] (A-III). B형 *H. influenzae* 감염에서도 ampicillin 내성인 경우 3세대 cephalosporin이 추천된다[52, 72-75]. 그람 음성균(*E. coli*, *K. pneumoniae*)에 의한 수막염인 경우 3세대 cephalosporin이 chloramphenicol이나 aminoglycoside보다 효과적이었는 연구결과가 있고, 우선적으로 추천된다[76-78] (A-II). 다만 그람 음성균의 경우 최근 항균제 내성 빈도가 증가하고 있으므로 반드시 항균제 감수성 결과에 따라 치료약제를 선택하여야 한다. *P. aeruginosa*에 의한 수막염인 경우 여러 연구에서 ceftazidime이 효과적인 치료성적을 보고하였으므로 이에 감수성이 있다면 추천된다[79, 80] (A-II).

4세대 cephalosporin인 cefepime의 경우 수막염의 치료에서 3세대 cephalosporin과 비슷한 효과를 보고한 연구들이 다수 있다. Cefepime은 유소아의 수막염 치료에서 cefotaxime과 비슷한 효과와 안전성을 보고하였고[68, 81], 실험실적으로도 폐렴사슬알균 수막염 치료에서 ceftriaxone보다 높은 뇌척수액 내 농도를 보고한 바 있다[82]. 따라서 cefepime은 ceftriaxone에 감수성 ($MIC < 0.1 \mu g/mL$)이 있는 *S. pneumoniae*에 의한 수막염 치료에서 대체약제로 사용이 가능하다(B-II). Cefepime은 *Enterobacter* spp.와 *P. aeruginosa*에 의해 발생한 수술 후 수막염 치료에서 3세대 cephalosporin보다 우수한 효과를 보고하였고[83], 따라서 *P. aeruginosa*에 의한 수막염 치료에서도 일차약제로 추천된다(A-II).

2) Vancomycin

Vancomycin은 내성 그람 양성균 수막염의 치료에 효과적인 약제이지만 뇌척수액 내 농도가 충분히 유지되지 않는 점을 고려하여야 하며, 특히 수막염의 치료에서 dexamethasone을 함께 투여하는 경우에는 더욱 주의를 요한다. 폐렴사슬알균 수막염의 치료에서 penicillin 내성인 경우 추천되며, 이 경우 vancomycin 단독 투여보다는 3세대 cephalosporin, rifampin과 병용 투여하는 것을 권장한다[50, 84, 85] (A-III). 수막염 치료를 위해 vancomycin을 처방한 경우에는 혈중 농도 최저치가 15-20 $\mu g/mL$ 를 유지하도록 용법을 조절하여야 한다.

3) Rifampin

Rifampin은 수막염의 다양한 원인균에 대해서 감수성률이 높고, 투여 시 뇌척수액 내 농도도 높은 장점이 있다. 단독투여는 내성 발현 가능성 때문에 권장하지 않지만 다른 항균제와 함께 투여 시 여러 연구에서 효과적인 치료 성적을 보고하고 있다. 따라서 원인균이 rifampin에 감수성일 경우, 그리고 기존 항균제에 치료 반응이 느린 경우 병용투여를 고려한다. Penicillin 내성 폐렴사슬알균 수막염에서

vancomycin, 3세대 cephalosporin과 함께 rifampin을 병용하는 것이 권장되며[49, 86-88] (A-III), *S. aureus* 수막염에서도 vancomycin 또는 linezolid와 함께 rifampin을 병용하는 것이 효과적이므로 권장된다[89, 90] (A-III). 특히 *S. aureus* 또는 *S. pneumoniae*에 의한 뇌척수액 셉트 감염인 경우 셉트를 제거하지 못할 경우에는 vancomycin, 또는 ceftriaxone과 함께 rifampin을 병용하는 것이 권장된다[91, 92] (A-III).

4) Carbapenem

Carbapenem의 경우 매우 광범위한 항균범위를 가지고 있으나, 일부 약제의 경우 간질의 부작용이 문제가 될 수 있으며, 일부는 중추신경계 감염 치료에 대한 연구자료가 충분치 않아 권장하기 어려운 것이 있다. Meropenem의 경우 소아와 성인의 중추신경계 감염에서 비교적 많은 연구결과가 보고되었다. 폐렴사슬알균 수막염 치료에서 ceftriaxone, cefotaxime과 비슷한 치료 효과를 보고하였고, 따라서 대체약제로 투여를 고려할 수 있다[93-98] (B-II). 다만 일부 연구에서 ceftriaxone 내성 *S. pneumoniae*의 경우 meropenem에도 함께 내성을 보였다는 보고가 있어 penicillin, ceftriaxone 내성 폐렴사슬알균 수막염의 치료에 대체약제로 적절치 않을 수 있다[99]. 그람 음성균 감염에서는 다른 약제에 내성을 보이는 경우, 즉 광범위 beta-lactamase 효소를 생성하거나, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. 등과 같은 내성균의 경우에 meropenem이 유용하게 사용될 수 있다[100-102] (A-III).

Imipenem의 경우 *S. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.에 의한 수막염에서 일부 치료성적을 보고하고 있으나 간질 발생의 부작용 가능성 때문에 중추신경계 감염의 치료약제로는 주의를 요한다[103-105]. Doripenem의 경우 중추신경계 감염 치료에 대한 연구자료가 부족하며, ertapenem의 경우도 폐렴사슬알균 수막염 치료에 일부 보고가 있으나 여전히 더 많은 자료를 필요로 한다[106-108].

5) Fluoroquinolone

Fluoroquinolone, 특히 ciprofloxacin의 경우는 그람 음성균 수막염에서 효과적인 치료성적이 다수 보고되고 있으나, cephalosporin에 비해서는 연구가 제한적이다. 따라서 내성 그람 음성균 감염인 경우, 또는 cephalosporin에 반응이 없거나 사용이 여의치 않은 경우 fluoroquinolone이 추천된다[109-113] (B-III). 새로운 fluoroquinolone, 특히 moxifloxacin의 경우 *S. pneumoniae* 감염에서 실험실적, 또는 일부 임상연구에서도 치료효과를 보고하고 있으며, 따라서 대체약제로 사용이 가능하다[114-116] (B-II). Levofloxacin의 경우 일부 동물실험에서 뇌척수액 내 효과적인 약물농도를 보고하였으나 임상에서 levofloxacin 단독 사용에 의한 연구자료가 부족하여 현재로서는 권장하기 어렵다[117-121]. Gatifloxacin이나 trovafloxacin은 약물 자체의 부작용으로 인해 더 이상 임상에서 사용되지 않는다.

6) Linezolid

Linezolid는 현재까지의 임상연구 결과를 토대로 vancomycin

내성 장알균(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)에 의한 수막염에서 사용이 권장되며(B-III), MRSA에 의한 감염에서도 대체약제로 사용이 가능하다[122-124] (B-III). 다만 penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 의한 감염에서 linezolid를 대체약제로 사용하는 것은 현재로서 권장하기 어렵다. 일부 연구에서 실험실적으로 vancomycin과 cephalosporin의 병용요법보다 효과가 낮다는 보고가 있으며, 임상에서도 안 좋은 치료성적을 보고한 경우가 있으므로 더 많은 연구가 필요하기 때문이다[108, 125-127].

7) Daptomycin

Daptomycin은 그람양성균 감염 치료에 효과적인, 비교적 최근에 개발된 약제이다. 현재까지는 *S. aureus*와 penicillin 내성 *S. pneumoniae*에 의한 수막염에서 단독 또는 병용요법으로 효과적인 치료성적을 보고하고 있으며, 따라서 향후 연구 결과에 따라서 표준 또는 대체약제로 고려될 수 있다[128-134]. 하지만, 아직 국내에는 도입되지 않았다.

10. 원인균에 따라 권장되는 항균요법의 기간은?

〈요약〉

- 수막알균 수막염과 *Haemophilus influenzae* 수막염의 치료기간은 7일을 권장한다(A-III).
- 폐렴사슬알균 수막염의 치료는 7-10일을 권장한다(A-III).
- *Listeria* 수막염의 치료 기간은 21일로 권장한다(A-III).
- 그람음성균 수막염은 21-28일 항균제 치료를 권장한다(A-III).

세균성 수막염의 이상적인 치료기간은 아직 명확하지 않다. 많은 연구에서 단기간의 치료가 장기간의 치료보다 열등하지 않다고 제시하고 있지만 대부분의 연구는 성인에서의 무작위 대조군 연구가 아니다. 뉴질랜드의 성인 *N. meningitidis* 감염(대부분 수막염)에 대한 전향적 관찰 연구에서는 3일 penicillin 치료가 성공적이었다고 보고했다[135]. 소아의 세균성 수막염 연구에서 7일 이하의 ceftriaxone 치료는 10일 이상 치료 시와 같은 효과를 보였다[136-138]. 따라서 *N. meningitidis*의 경우 7일 치료를 권장한다(A-III). *H. influenzae* 수막염 역시 여러 연구에서 단기간의 치료를 시행하였고, 결과적으로 치료실패율, 재발률 또는 사망률에서 차이가 없었으므로 7일 치료를 권장한다[136, 139, 140] (A-III). *S. pneumoniae*는 성인 수막염의 가장 흔한 원인균으로서 성인에서의 예후는 소아보다 나쁘다. 대부분의 연구에서 폐렴사슬알균 수막염에 7일 치료가 충분하다고 하지만[74, 139, 140], 성인 폐렴사슬알균 수막염의 7일 치료에 대한 연구결과가 거의 없기 때문에 위원회에서는 7-10일 치료를 권장한다(A-III). *L. monocytogenes* 수막염의 치료는 일반적으로 14-21일을 권장하고 있고, 2주 이하의 치료 시 높은 재발률을 보고하고 있다[35, 141-143]. 비록 국내자료가 충분하지 않지만 본 지침에서도 *Listeria* 수막염의 치료 기간을 21일로 권장한다(A-III). 그람음성균 수막염은 지역사회에서 드물고, 치료기간에 대한 자료는 국내외에 거의 없다[144-146]. 따라서, 위원회에서는 그람음성균 수막염에 대해서는 21-28일 항균제 치료를 권장한다(A-III). 위 지침을 정리하면 Table 6와 같다. 이 지침

Table 6. Duration of Antimicrobial Therapy for Bacterial Meningitis based on the Isolated Pathogen

Microorganism	Duration of therapy, days
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7-10
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Listeria monocytogenes</i>	21
Aerobic gram-negative bacilli	21-28

을 참고하되 환자의 임상적 반응에 따라 개별적인 치료기간을 결정하는 것이 좋겠다.

11. 스테로이드 보조요법이 필요한가?

〈요약〉

- 폐렴사슬알균 수막염이 의심되거나 진단된 성인 환자에서 항균제의 첫 투여 직전 혹은 투여 시에 dexamethasone 10 mg을 정맥주사하고 4일간 6시간 간격으로 투여하는 것을 고려한다(B-III).
- 이미 항균제가 투여된 환자에게 보조적 dexamethasone을 투여 시작하는 것은 권장하지 않는다(A-I).
- *S. pneumoniae*나 *H. influenzae*가 아닌 다른 세균에 의한 급성 세균성 수막염의 경우, dexamethasone 고용량 치료를 항시 사용하는 것은 현재로서 고려하지 않는다(B-III).
- 보조적 dexamethasone을 투여한 항균제 내성 *S. pneumoniae*에 의한 수막염 환자에 대해서는 치료 기간 동안 임상 경과를 주의 깊게 추적 관찰할 것을 권장한다(A-III).

중환자학과 효과적인 항균제 치료의 발전에도 불구하고 세균성 수막염의 사망률은 10-30%에 이르고, 청력소실 등의 뇌신경 장애와 같은 후유증 발생률도 5-40%로서 별로 감소하지 않았다[147-149]. 이와 같이 세균성 수막염의 나쁜 임상 성적은 세균에 대한 인체의 염증 반응과 관련된 복잡한 기전 때문이며[150], 스테로이드 보조 요법이 염증 반응을 억제하여 항균제 치료 중 사망과 신경학적 후유증의 발생을 감소시킬 것이라고 제안되었으나 혈액-뇌척수액 장벽을 통한 항균제의 투과를 감소시킬 수 있다는 점이 우려되었다.

스테로이드 보조 요법이 세균성 수막염에 걸린 소아에서 심각한 청력소실에 유익한 효과를 보인다고 메타분석에서 보고된 이후[151, 152] 성인에서도 스테로이드 보조 요법의 효과에 대한 연구 결과들을 토대로 미국과 유럽에서의 성인의 세균성 수막염 치료에 관한 지침에서 스테로이드 보조 요법을 권장하고 있다[3, 4]. 하지만 이러한 권고를 *S. pneumoniae*의 항균제 내성이 심각한 국내에서도 고민 없이 그대로 수용하는 것은 문제가 있을 수 있다. 이 지침들에 인용된 대표적인 연구를 보면, 유럽의 전향적 무작위 이중맹검 다기관 연구로서 dexamethasone의 사용이 좋지 않은(unfavorable) 치료결과의 위험 감소(RR, 0.59; 95% CI 0.37-0.94)와 사망 위험의 감소(RR, 0.48; 95% CI 0.24-0.96)를 가져왔다고 보고했다[153]. 하지만, 이 연구에 포함된 증례들에서 *S. pneumoniae* 균주를 모두는 penicillin에 감수성이 있는 균주였으며(MIC <0.1 µg/mL), 모든 증례들은 초기에 penicillins 혹은 3세대 cephalosporins이 사용되었고 vancomycin은 투여할 필요가 없는 증례들이었다. 따라서, dexamethasone 투여가 항균제, 특

히 vancomycin의 뇌척수액 내로의 투과를 감소시켜 항균제 내성 *S. pneumoniae*에 의한 수막염 치료결과에 나쁜 영향을 주지 않을까 하는 우려가 있는 것이다.

이와 관련된 연구 결과를 보면, 토끼모형을 이용한 실험적 연구에서 dexamethasone은 뇌척수액 내 vancomycin의 투과를 감소시켰다[154]. 또한, 성인 수막염 환자에서 dexamethasone과 vancomycin을 투여했을 때 뇌척수액 내 vancomycin 농도가 예측할 수 없을 정도로 편차가 심했으며 낮은 농도는 나쁜 치료 성적과 관련이 있었다는 보고가 있었지만[85] 반면 dexamethasone이 뇌척수액 내 vancomycin 농도를 감소시키지 않았다는 소아에서의 보고도 있었다[155]. 최근, 프랑스에서 중환자실에 입원한 폐렴사슬알균 수막염이 의심되는 14명의 성인 환자를 대상으로 수행한 연구에서는, vancomycin을 60 mg/kg/day의 용법으로 투여하고 corticosteroid를 동시에 투여했을 때 뇌척수액 내 vancomycin의 농도는 적절했다고(평균 7.9 µg/mL, SD 5.1) 보고되었다[156]. 이를 종합하면, 혈중 농도 모니터링을 통해 적절한 vancomycin 용법을 유지하면 dexamethasone 투여에도 불구하고 뇌척수액 내 vancomycin의 농도도 적절하게 유지할 수 있을 것으로 보이지만 관련된 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

말라위와 베트남에서 수행된 무작위 이중맹검 위약-대조 연구에서는 스테로이드 보조 요법의 임상적 효과에 의문을 갖게 하였으며 dexamethasone의 유일한 효과는 베트남 연구에서의 세균학적으로 확진된 환자에 국한되었다[157]. 말라위 연구에서는 corticosteroid가 사망률과 morbidity를 감소시키지 못했다[158]. 이러한 연구 결과들이 메타 분석에 포함된 최근 Cochrane 리뷰에서는 corticosteroid가 청력소실과 신경학적 후유증을 의미 있게 감소시켰으나 총 사망률을 감소시키지 못했다고 보고했으며 유일한 효과는 고수입 국가들에 제한되어 관찰되었다고 하였다[159]. 하지만, 분석 결과 근거의 강도가 최적이지는 않았어도 성인의 세균성 수막염에서 항균제의 첫 투여 전 혹은 동시에 dexamethasone을 투여하고 4일간 투여할 것을 권고하고 있다[159].

국내에서 최근 수행되었던 전국 다기관 후향적 연구에 의하면 1998년부터 2008년까지 국내 수막염 환자에서 분리된 *S. pneumoniae* 균주의 penicillin 내성률은 60%였고 ceftriaxone 비감수성률(non-susceptible rate)도 42.1%였다[2]. 2008년부터 2009년까지 아시아 지역에서 전향적으로 수집된 *S. pneumoniae*에 대한 연구에서는 국내 폐렴사슬알균 수막염 환자에서 분리된 *S. pneumoniae* 균주의 83.3%가 penicillin에 내성이었고, 41.7%가 ceftriaxone에 중등도 내성을 보였다[59]. 이와 같이 *S. pneumoniae*의 penicillin 및 ceftriaxone에 대한 내성률이 높은 국내에서 보조적 corticosteroid 요법이 vancomycin의 혈액-뇌척수액 장벽 투과를 저해함으로써 치료결과에 더 나쁜 결과를 초래하는 것은 아닌지를 조사하기 위해 수행된 국내 후향적 코호트 분석에 의하면 스테로이드 보조 요법이 폐렴사슬알균 수막염에 걸린 성인 환자의 사망률에 영향을 주지는 않았으며 적절한 시점에 corticosteroid를 투여 받은 환자의 경우 신경학적 후유증이 조금 덜 발생하는 경향이 관찰되었다[160].

위와 같은 외국 및 국내 연구 결과들을 토대로 본 위원회에서는 폐렴

사슬알균 수막염이 의심되거나 진단된 성인 환자에서 항균제의 첫 투여 직전 혹은 투여 시에 dexamethasone 10 mg을 정맥주사하고 4일간 6시간 간격으로 투여하는 것을 고려하는 것으로 하였다(B-III). 다만, 이미 항균제가 투여된 환자에게 보조적 dexamethasone을 투여 시작하는 것은 치료 성적에 도움이 된다는 근거가 없어서 이는 권장하지 않는다(A-I). 또한, *S. pneumoniae*나 *H. influenzae*가 아닌 다른 세균에 의한 급성 세균성 수막염의 경우, dexamethasone 고용량 치료를 항시 사용하는 것은 현재로서는 고려하지 않는다(B-III). 보조적 dexamethasone을 투여한 항균제 내성 *S. pneumoniae*에 의한 수막염 환자에 대해서는 치료 기간 동안 임상 경과를 주의 깊게 추적 관찰할 것을 권장한다(A-III).

12. 세균성 수막염 환자에서 다른 대증치료 및 보조요법이 필요한가?

<요약>

- 세균성 수막염의 조기 진단과 적극적 초기 치료를 위해서는 신경 집중치료실(neurocritical care unit)의 입원 치료가 필요하다. 기본적인 환자 처치로 머리를 바로 하여 30도 올리며, 가래 흡입(suction)은 최소한으로 하며, 안정상태를 유지하게 하며, 정상 또는 중등도의 저체온 요법을 시행할 수 있으며, 과이산화탄소증은 피한다(C-III).
- 뇌부종을 조절하기 위해 고삼투성 제제를 사용할 수 있으며 목표 혈중 삼투압(osmol) 농도는 315-320 mOsm/L을 권장한다(A-I).
- 뇌압 추적 감시 시행 여부는 의식 저하 정도, 신경학적 진찰의 이상 소견, 뇌영상의 뇌실 확장 정도에 따라 결정할 수 있다(C-III).
- 발작이 나타나면 항뇌전증제(antiepileptic drug)를 정맥 투여하며 항뇌전증제로는 phenytoin이나 fosphenytoin 및 최근 개발된 항뇌전증제를 사용할 수 있다(B-III).

세균성 수막염의 조기 진단과 적극적 초기 치료를 위해서는 신경 집중치료실(neurocritical care unit)의 입원 치료가 필요하다. 집중치료실에서의 기본적인 환자 처치로 머리를 바로 하여 30도 올리며, 가래 흡입(suction)은 최소한으로 하며, 안정상태를 유지하게 하며, 정상 또는 중등도의 저체온 요법을 시행할 수 있으며, 과이산화탄소증은 피한다[161] (C-III). 뇌부종을 조절하기 위해 머리 올리기와 함께 고삼투성 제제를 사용할 수 있다. 고삼투성 제제로는 20% mannitol 또는 glycerol을 정맥주사 할 수 있다. Mannitol은 처음 1 g/kg를 10-15분에 걸쳐 투여한 후 4-6시간 간격으로 추가하거나, 2-3시간 간격으로 0.25 mg/kg씩 투여할 수 있다. 목표 혈중 삼투압(osmol) 농도는 315-320 mOsm/L을 권장한다[162-166] (A-I). 두개강 뇌압 추적 감시는 일반적으로 시행되지는 않지만 폐쇄성 수두증에서 뇌척수액 배액이 필요한 경우 도움을 줄 수 있다. 뇌압 추적 감시 시행 여부는 의식 저하 정도, 신경학적 진찰의 이상 소견, 뇌영상의 뇌실 확장 정도에 따라 결정할 수 있다[167] (C-III).

세균성 수막염에서 뇌전증 발작(epileptic seizure)은 흔하다. 만일 발작이 나타나면 항뇌전증제(antiepileptic drug)를 정맥 투여한다. 항뇌전증제로는 phenytoin이나 fosphenytoin 및 최근 개발된 항뇌전증제를 사용할 수 있다(B-III). 기계호흡과 신경근차단제를 시행한

환자에서는 발작을 확인하기 위해서 뇌파 추적 감시를 시행할 수 있다 (C-III). 고령 환자에서는 항뇌전증제를 예방 목적으로 사용할 수 있다 [168-172] (C-II). 또한, 적절한 수액을 공급하여 적정 혈액량을 유지하는 것이 필요하다[173-175] (B-II).

13. 뇌실을 통한 항균제 투여의 적응증은 무엇인가?

〈요약〉

- 뇌실염이 동반된 중증의 수막염, 화농성 뇌농양이 뇌실 내로 파열된 경우, 뇌척수액 셉트 감염, 항균제 내성균 감염 치료를 위해 혈액-뇌척수액 장벽 투과가 잘 안되는 항균제를 사용해야 하는 경우에는 뇌실을 통한 항균제 투여를 고려할 수 있다(C-III).

뇌실을 통한 항균제 투여의 적응증 및 투여 방법 등에 대한 연구 자료는 매우 적어 지침을 위한 근거가 불충분하지만 위원회에서는 논의를 통해 다음과 같이 정리하였다. 뇌실염을 동반한 중증의 수막염, 화농성 뇌농양이 뇌실 내로 파열된 경우, 그리고 뇌척수액 셉트 감염의 경우에는 뇌실을 통한 항균제 투여를 고려할 수 있다[176] (C-III). 또한, 항균제 내성균에 의한 수막염 치료를 위해 혈액-뇌척수액 장벽 투과가 잘 안되는 항균제를 사용해야 하는 경우에는 뇌실을 통한 항균제 투여를 고려할 수 있다(C-III). 뇌실을 통해 투여하는 항균제는 제한적이지만 그람음성균 수막염의 경우 polymyxin, 진균성 수막염인 경우 amphotericin B, 결핵성 수막염인 경우 rifampin 또는 isoniazid, 그리고 다제내성 결핵인 경우 amikacin이나 levofloxacin의 사용을 고려할 수 있다[176].

뇌척수액 내 항균제의 농도를 충분히 높게 유지하는 것은 수막염의 치료에서 중요한 인자로 생각된다. 뇌실을 통해 항균제를 투여하는 경우 그 후 약 1시간 정도 뇌척수액의 배액을 막는 것이 일반적이다. 주입된 항균제의 뇌척수액 내 농도를 측정하고 뇌척수액 검사 소견의 비교 및 배양을 위해 매일 뇌척수액을 채취한다. 많은 경우에 있어서 뇌실을 통한 항균제 투여 후 약 24-48시간이 경과하면 뇌척수액 배양이 음전되며, 대부분의 경우에 있어서 뇌실을 통한 항균제 투여 후 약 48-72 시간 동안 뇌척수액 배양에서 균이 분리되지 않는다면 뇌실을 통해 주입하던 항균제의 사용은 중단할 수 있다[176].

14. 뇌척수액 셉트 감염의 치료에서 셉트 장치를 제거해야 하는가?

제거하는 경우 언제 재삽입할 것인가?

〈요약〉

- 감염된 셉트 장치를 모두 제거하고 뇌척수액의 뇌실외 배액술을 시행하면서 적절한 항균제 투여를 권장한다(A-II).
- 셉트 장치의 재삽입 시기는 세균 배양검사와 뇌척수액 검사 소견에 따라 결정한다(B-II).

뇌척수액 셉트 감염을 가장 효과적으로 치료할 수 있는 방법은 감염된 셉트 장치를 모두 제거하고 뇌실외 배액술(external ventricular drainage)을 시행하면서 적절한 항균제를 투여하는 것이다. 뇌척수액의 뇌실외 배액술은 셉트 감염에 의한 뇌실염을 신속히 청결하게 해주며, 뇌수종을 지속적으로 치료할 수 있으므로 감염이 치료될 때까지 유지할 것을 권장한다[4, 91, 177, 178] (A-II).

셉트 장치의 재삽입 시기는 뇌척수액을 외부로 배액 시키는 관을 설치 후 채취하는 뇌척수액의 검사 소견 및 세균 분리 여부 등에 따라 결정할 것을 고려한다[91, 177, 178] (B-II). 한편, 뇌실외 배액관을 통해 채취하는 뇌척수액의 검사와 세균 배양은 매일 실시한다[4]. Coagulase-negative *Staphylococcus* 감염이면서 정상 뇌척수액 검사 소견인 환자는 감염된 셉트 장치만 제거하면 치료된 것을 의미하므로, 뇌실외 배액술 후 얻은 뇌척수액의 배양이 음성으로 판정되면 감염된 셉트 장치 제거 후 3일째에 재삽입 한다. 하지만, 뇌척수액 검사소견에 이상이 있는 경우에는 항균제를 투여하여 뇌척수액 배양에서 균음전이 확인되고 뇌척수액 단백질 농도가 200 mg/dL 이하일 때로부터 7일간 더 항균제를 투여한 후에 셉트 장치를 재삽입 한다. 추적 뇌척수액 배양에서 균이 계속 분리되면 항균제를 계속 투여하고 뇌척수액 배양 검사에서 10일 동안 연속 균이 분리되지 않는 경우에 셉트 장치의 재삽입을 하는 것을 추천한다.

*S. aureus*에 의한 셉트 감염은 재삽입술 시행 전 10일간 뇌척수액 배양에서 음성 소견이어야 한다. 그람음성막대균에 의한 셉트 감염에서는 대개 10-14일간 항균제를 투여하여야 하지만 임상적 반응에 따라 항균제의 투여기간이 더 길어질 수도 있다. 일부 전문가들은 감염이 근절된 것을 확인하기 위해 셉트 장치를 재삽입 하기 전 3일간 항균제 투여를 중단해볼 것을 제시하기도 한다. 하지만, 이러한 방법은 선택적 사항으로 모든 환자에게 적용할 필요는 없다[178].

15. 급성세균성수막염의 이차 예방이 필요한가?

1) 수막알균 수막염의 이차 예방은 어느 경우에 필요한가?

〈요약〉

- 수막알균 감염 환자 발생 시 증상 발생 전 7일 이내에 환자와 접촉한 가족, 긴밀한 접촉자(구강접촉), 환자의 호흡기 분비물에 노출되는 의료인에 대하여 화학예방요법(chemoprophylaxis)을 실시한다(A-II).
- 항균제 화학예방요법은 최초환자(index case)가 확인된 지 24시간 이내에 시행되어야 하며, 그렇지 못할 경우 가급적 빨리 시행되어야 한다. 최초환자 발생 후 14일이 초과하여 화학예방요법을 시행하는 것은 권고되지 않는다(A-II).
- 성인의 경우 rifampin (600 mg 12시간 간격으로 2일간), ceftriaxone (250 mg 근육 주사 1회), 또는 ciprofloxacin (500 mg 경구 1회)을 사용한다(A-II).

N. meningitidis 감염증은 미국에서는 연간 1,400-2,800예가 발생하며[179], 국내에서는 지난 10년간 118예가 발생하였고, 2011년 한 해 동안 7예가 보고되었다[180]. *N. meningitidis*는 사람이 유일한 숙주로서 비인두강의 점막에 집락한 환자 또는 무증상 보균자의 호흡기 분비물(비말)과의 직접 접촉에 의해 전파된다.

N. meningitidis 감염증 환자가 발생하였을 경우, 접촉자에서 이차 발생 위험이 높은데, 일반 인구에 비해 약 1,000배 이상 발병 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 이차 발생 예방을 위해 긴밀한 접촉자(close contacts)를 대상으로 화학예방요법이 필요하다. 일반적으로

한 집에 같이 거주하는 가족 또는 구강 접촉(kissing contact)자의 경우, 이차 발생 위험이 가장 높고[181-185], 화학예방요법이 이차 발생 건수를 약 89% 감소시킨다는 메타 분석 결과가 있어[185], 한 집에 같이 거주하는 가족 또는 구강 접촉자를 긴밀한 접촉자로 정의한다. 취학 전 영유아 보육 시설에서도 *N. meningitidis* 감염증 발생 후, 이차 발생 예가 보고된 바 있어[184, 186], 화학예방요법이 필요할 수 있다. 의료진의 경우 환자의 호흡기 분비물에 직접적으로 노출되는 의료인에 한하여 화학예방요법이 권고되는데, 구강대 구강 소생술, 기관내 삽관, 기관내 튜브를 관리하는 경우가 이에 해당한다[179, 187]. 또한 최초 환자와 장시간 함께 있었던 경우, 예를 들어 8시간 이상의 장거리 비행에서 환자의 옆 좌석에 앉은 사람에게도 예방요법이 권고된다[188].

*N. meningitidis*의 잠복기는 2-10일로 알려져 있으나, 침습성 질환은 주로 노출 후 7일 이내에 발생하며[187, 189], 한 연구에서는 이차 발생 환자의 70%가 최초 환자 발생 이후 7일 이내에 발생하였다[184]. 해외 진료 지침에서는 최초 환자 증상 발생 전 7일 이내 접촉자를 대상으로 이차 예방 요법을 하는 것이 가장 현실적인 방법이라 기술하고 있으며[6, 187], 최초 환자에게 항균제가 투여된 후 24시간까지의 접촉자도 예방요법 대상자로 권고하는 바[190], 본 진료 지침에서도 최초 환자의 증상 발생 전 7일 이내 접촉자 및 항균제 치료 시작 후 24시간까지의 접촉자를 대상으로 이차예방요법을 권고하고자 한다. 예방요법을 위한 약제는 최초환자가 확인된 후 24시간 이내에 투여하여야 하며, 그렇지 못할 경우 최대한 빨리 투여하여야 하는데, 투여 시점이 지연되어 효과가 감소하더라도 2주째까지는 어느 정도 이득이 있다. 하지만 노출된 후 2주가 경과하면 *N. meningitidis*에 대한 면역이 형성된 것으로 간주하고 화학예방요법은 권고하지 않는다[179, 190].

화학예방요법으로 사용되는 약제인 rifampin, ciprofloxacin 및 ceftriaxone은 비인두강내 *N. meningitidis* 집락화를 제거하는데 90-95% 효과 있는 것으로 알려져 있으며[191-193], 세가지 모두 화학예방요법의 적절한 약제로 사용되어 왔다. Rifampin은 12세 이상의 성인은 경구 600 mg 하루 2회, 2일간 복용하며 1-12세 소아는 10 mg/kg 하루 2회 2일간 복용하며, 1세 미만 영아는 5 mg/kg 하루 2회 2일간 복용한다[3, 6, 179, 187, 190]. Ciprofloxacin은 성인 및 12세 이상 소아에서 경구 500 mg 1회[186]로 투여하며 복용이 간편하여 기숙사나 군대와 같이 대규모 화학예방요법이 필요한 경우 유용하게 쓰일 수 있다[187]. Ceftriaxone은 성인에서 250 mg 1회 근주하며, 12세 미만 소아에서는 125 mg 1회 근주 투여한다. 최근 한 연구결과에 따르면 azithromycin 경구 500 mg 1회 투여한 경우, rifampin과 비교했을 때 비인두강내 *N. meningitidis* 집락화를 제거하는 효율이 93% (rifampicin 95%)로 효과가 있었다[194]. Azithromycin은 비교적 안전하고 투약이 용이하며 현탁액제제가 있어 미국에서는 소아의 화학예방요법으로 승인을 받았으나[179], 향후 추가적인 근거 자료가 더 필요하겠다.

백신 혈청형에 의한 감염증 발생 시 접촉자에게는 예방접종을 시행하고(B-III), 대규모 유행(outbreak) 발생 시 발생 집단 또는 지역사회를 대상으로 예방접종을 고려할 수 있다(B-III). 국내에서 유행하는 *N. meningitidis* 혈청형이 백신에 포함되어 있는지도 중요한 고려

사항인데 이에 대한 연구 자료가 희박한 실정이다. 국내 군인에서 발생한 12명의 *N. meningitidis* 감염 환자들을 조사한 연구에 따르면 모든 예가 혈청형 A, C, Y, W135에 양성을 보였고, 혈청형 B, E는 관찰되지 않았다는 보고가 있다[60]. 또 다른 국내 연구에서는 총 11명의 *N. meningitidis* 감염 환자들을 조사하였는데, 이 중 9명은 혈청형 Y 감염이었고, 나머지 2명은 각각 B, E 형이었다[72]. 이로 미루어 볼 때 국내에서 발생하는 *N. meningitidis* 감염에도 백신 혈청형이 많을 것임을 시사한다.

2) *H. influenzae* 수막염의 이차 예방은 어느 경우에 필요한가?

<요약>

- *H. influenzae* 수막염 환자와 함께 거주하는 접촉자 중에서, 소아, 면역억제 환자, 비장절제술을 시행 받은 성인이 있을 경우, 이들에게 화학예방요법을 권장한다(A-I).
- 화학예방요법으로 rifampin (20 mg/kg/day, 최고 용량 600 mg) 4일 투약을 권장하며, 3개월 미만의 영아는 kg당 10 mg, 4일 투약을 권한다(A-I).
- 거주 접촉자 중 Hib 백신 접종이 아직 끝나지 않은 소아가 있을 경우, 즉시 1회 추가 접종하고 권고된 예정 날짜에 맞추어 예방 접종을 완료할 것을 권장한다(A-II).
- 거주 접촉자 중 비장절제술을 시행 받았거나, 비장기능 이상을 지닌 성인 환자에서 Hib 백신 접종 후 1년이 경과하였다면 추가 접종을 고려한다(B-III).

*H. influenzae*는 캡슐 다당류 구성에 따라 6개의 혈청형(a-f)과 비캡슐형(nontypable)으로 분류되며, 그 중에서 b형이 주로 5세 미만의 소아에서 침습성 중증 감염을 일으키는 것으로 알려졌다[195]. *H. influenzae* b형 단백결합 백신(Hib conjugate vaccine, Hib 백신)이 개발된 이후, 1990년대로 접어들면서 전 세계적으로 소아 접종이 시작되었고, 백신의 영향으로 *H. influenzae* b형 소아 감염은 급격하게 감소하였다[196]. 국내에서 Hib 백신 접종의 영향을 평가하기 위해, 백신 접종 시기를 기점으로 백신 전기(1986-1995)와 후기(1996-2005)로 나누어, 소아 수막염 원인균의 변화를 조사한 연구에 의하면 백신 도입 전기에서는 *H. influenzae*가 원인의 34.3%를 차지하였으나, 도입 후기에서는 16.7%로 감소하였고, 국내에 Hib 백신이 본격적으로 사용된 2001년 이후에는 그 발생률이 5%까지 감소하였다[197, 198]. 한편, 1998년부터 2008년까지 조사한 국내 성인 수막염 다기관 연구에서는 *H. influenzae*로 인한 수막염이 한 건도 포함되지 않았다.

이와 같이 발생률이 감소하고 있는 *H. influenzae* 수막염은 소아에게 주로 문제가 되기 때문에, 감염 발생 시 이차 예방의 주 대상도 소아와 면역저하가 있는 성인 환자로 국한된다. Ampicillin과 chloramphenicol은 b형 *H. influenzae*의 비후두내 보균을 효과적으로 제거하지 못하나, 3세대 cephalosporin과 quinolone은 90% 이상의 제균 효과가 있는 것으로 알려졌다[199]. 성인에서는 3세대 cephalosporin과 quinolone이 수막염의 치료 약제로 주로 사용되기 때문에, 이런 약제로 치료 받은 환자에서는 제균을 목적으로 화학예방요법을 따로 시행할 필요는 없다. 또한 건강한 성인이 b형 *H.*

*influenzae*에 재감염 될 가능성은 거의 없기 때문에, Hib 백신의 재접종은 시행하지 않는다. 그러나, 비장절제술을 시행 받았거나 기저 질환으로 비장 기능 장애가 있는 환자에서는 재감염의 위험이 있기 때문에 Hib 백신 후에 1년이 경과했다면 1회 추가 접종할 것을 권하고 있다 [200, 201].

H. influenzae 감염 환자와 함께 거주하는 접촉자를 대상으로 이차 발생의 위험을 조사한 코호트 연구에 의하면 접촉자의 0.5%에서 이차 감염이 발생하였다[202]. 이 연구에서 이차 감염인은 모두 6세 이하의 소아여서 거주 접촉자 중에서 소아가 이차 감염의 고위험군임이 확인되었다. 거주 접촉자의 이차 감염 예방 약제로서 rifampin의 효과를 연구한 무작위배정 비교 연구에서는 rifampin 투약 군에서 비인두 집락화가 95% 감소하고, 경과 관찰 기간 동안 추가적 감염 증례는 발생하지 않아서 rifampin 화학요법이 효과가 좋은 요법임을 증명하였다 [203]. Hib 백신도 비인두 집락화를 감소시키는 것으로 보고되었는데, 1세에서 4세 소아의 Hib 집락률을 Hib 백신의 도입 전후로 평가한 영국의 연구에서는 1992년에 4%였던 집락률이 백신 도입 이후인 1997년과 2002년에는 0%로 감소하여 비인두 집락화의 예방에 Hib 접종이 효과적임이 입증되었다[204].

맺음말

1. 의의 및 제한점

본 임상진료지침은 세균성 수막염 진료에 대한 전문성을 가진 주요 학회들에서 추천한 교수들로 구성된 지침 제정위원회에서 기존의 외국지침을 국내 실정에 맞도록 개작하는 방식으로 개발되었고, 15개의 핵심 질문을 중심으로 지침을 제정하였다. 관련된 전문 학회들에서 공동으로 제정한 세균성 수막염의 국내 최초 임상진료지침이라는 점에서 그 의의가 매우 크다. 다만, 세균성 수막염에 대한 국내 임상 연구 자료가 많지 않아 국내 실정에 맞는 진료지침이라고 자부하기에는 부족한 점이 있지만, 최근 이 질환에 관심을 가지고 보고되는 국내 연구 논문이 수를 늘고 있어 고무적이다.

2. 지침 갱신 및 보완 계획

중추신경계 감염 임상진료지침 제정위원회에서 이번에 제정 발표하는 지침은 성인의 세균성 수막염에 국한되었으나 그 외 중추신경계 감염에 대한 지침도 제정될 필요가 있겠다. 향후 본 지침을 실제 임상에 적용하면서 발견되는 제한점에 대한 의견을 수렴하고, 새로 보고되는 국내외 연구 자료들을 반영할 수 있도록 지침 개정의 필요성을 1-2년마다 검토하여 지침 개정이 필요하다고 판단되는 시기, 또는 진료지침 발표 후 3-5년에, 지침에 대한 개정 작업이 이루어지도록 유관협회의 지속적인 협력이 필요하다. 다음 개정 지침에서는 국내 실정에 잘 맞는 지침으로 거듭날 수 있도록 국내 연구가 더욱 활성화되기를 기대한다.

감사의 글

본 지침 개발을 위하여 근거 논문의 검색 및 자료 정리와 AGREE II 평가에 도움을 준 김충중 선생님(한국보건의료연구원, 현재 서울대학병원 감염내과)과 지침 제정위원회 회의와 지침 정리에 도움을 준 정 선생(삼성서울병원 감염내과)과 하영은 선생님(삼성서울병원 감염내과)께 감사의 뜻을 표합니다.

References

1. Park SA, Cheon HY, Choi IS. Clinical characteristics of meningitis in adults. J Korean Neurol Assoc 1997;15:1050-63.
2. Moon SY, Chung DR, Kim SW, Chang HH, Lee H, Jung DS, Kim YS, Jung SI, Ryu SY, Heo ST, Moon C, Ki HK, Son JS, Kwon KT, Shin SY, Lee JS, Lee SS, Rhee JY, Lee JA, Joung MK, Cheong HS, Peck KR, Song JH. Changing etiology of community-acquired bacterial meningitis in adults: a nationwide multicenter study in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:793-800.
3. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, Steiner I; EFNS Task Force. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol 2008;15:649-59.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267-84.
5. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitis (except newborn and nosocomial meningitis). Med Mal Infect 2009; 39:356-67.
6. Begg N, Cartwright KA, Cohen J, Kaczmarek EB, Innes JA, Leen CL, Nathwani D, Singer M, Southgate L, Todd WT, Welsby PD, Wood MJ. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect 1999;39:1-15.
7. Visintin C, Mugglestone MA, Fields EJ, Jacklin P, Murphy MS, Pollard AJ; Guideline Development Group; National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ 2010;340: c3209.
8. Horwitz SJ, Boxerbaum B, O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. Ann Neurol 1980;7:524-8.
9. Korein J, Cravioto H, Leicach M. Reevaluation of lumbar punc-

- ture; a study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. *Neurology* 1959;9:290-7.
10. Gopal AK, Whitehouse JD, Simel DL, Corey GR. Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation. *Arch Intern Med* 1999;159:2681-5.
11. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001;345:1727-33.
12. Wylie PA, Stevens D, Drake W 3rd, Stuart J, Cartwright K. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *BMJ* 1997;315:774-9.
13. Greenlee JE, Carroll KC. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:899-922.
14. Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990;16:196-200.
15. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999;29:69-74.
16. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukushima S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect* 2011;62:255-62.
17. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14:R240.
18. Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:383-93.
19. Ray P, Badarou-Acosi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, Riou B. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* 2007;25:179-84.
20. Park JW, Chung SW, Ko SB, Choi YB, Lee KS. Predictive value of C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis in adults. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:248-54.
21. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
22. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:1313-6.
23. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000;28:1828-32.
24. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Birynczyk A, Belin M, Guyomarch S, Borg J, Pozetto B, Bertrand JC, Zeni F. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011;15:R136.
25. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, Leite OM. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010;42:198-207.
26. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R, Yaghoobi S, Narouie B. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:459-62.
27. Sun Q, Sha W, Xiao HP, Tian Q, Zhu H. Evaluation of Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase Activity for the Differential Diagnosis of Tuberculous and Nontuberculous Meningitis. *Am J Med Sci* 2011 Nov 17 [in press]
28. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Daginawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006;3:5.
29. Kim KI, Lee AY, Hong YE, Kim J, Kim JM. Studies on adenosine deaminase (ADA) activity in the cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis (TBM). *J Korean Neurol Assoc* 1998; 16:302-6.
30. Choi SH, Kim YS, Bae IG, Chung JW, Lee MS, Kang JM, Ryu J, Woo JH. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:10-5.
31. Tunkel AR. *Bacterial meningitis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
32. La Scolea LJ Jr, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984;19:187-90.
33. Chapin-Robertson K, Dahlberg SE, Edberg SC. Clinical and laboratory analyses of cytopsin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol* 1992;30:377-80.
34. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:130-45.
35. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:313-36.

36. Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr* 1994; 125:235-8.
37. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:406-8.
38. Kim MN, Pai CH. Utility of latex agglutination test in the laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Korean J Clin Pathol* 1998;18:584-90.
39. Ni H, Knight AI, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. *Lancet* 1992;340:1432-4.
40. Rådström P, Bäckman A, Qian N, Kraghsbjerg P, Pålsson C, Olcén P. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PCR strategy. *J Clin Microbiol* 1994;32:2738-44.
41. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M, Nakayama E, Okada T, Iwata S, Sunakawa K, Ubukata K. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother* 2009;15:92-8.
42. Welinder-Olsson C, Dotevall L, Høgevik H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, Larsson P. Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:879-86.
43. Fukui MB, Williams RL, Mudigonda S. CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1510-6.
44. Kamran S, Bener AB, Alper D, Bakshi R. Role of fluid-attenuated inversion recovery in the diagnosis of meningitis: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:68-72.
45. Han KT, Choi DS, Ryoo JW, Cho JM, Jeon KN, Bae KS, You JJ, Chung SH, Koh EH, Park KJ. Diffusion-weighted MR imaging of pyogenic intraventricular empyema. *Neuroradiology* 2007; 49:813-8.
46. Katchanov J, Siebert E, Endres M, Klingebiel R. Focal parenchymal lesions in community-acquired bacterial meningitis in adults: a clinico-radiological study. *Neuroradiology* 2009; 51:723-9.
47. Teixeira J, Zimmerman RA, Haselgrove JC, Bilaniuk LT, Hunter JV. Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections. *Neuroradiology* 2001;43:1031-9.
48. Wong AM, Zimmerman RA, Simon EM, Pollock AN, Bilaniuk LT. Diffusion-weighted MR imaging of subdural empyemas in children. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1016-21.
49. Kaplan SL. Management of pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:589-91.
50. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:628-44.
51. Feldman WE, Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Allen D, Ahmann P, Graham J, Graham L. Relation of concentrations of *Haemophilus influenzae* type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis. *J Pediatr* 1982;100:209-12.
52. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, Pfenninger J, Auckenthaler R, Bernath O, Cheseaux JJ, Wedgwood J. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;322:141-7.
53. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998;129:862-9.
54. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291-8.
55. Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 2007;35:225-31.
56. Lu CH, Huang CR, Chang WN, Chang CJ, Cheng BC, Lee PY, Lin MW, Chang HW. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:352-8.
57. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001;21:387-92.
58. Park DC, Choi IS, Heo JH, Lee KW. Acute bacterial meningitis: causative organisms, clinical characteristics and prognosis. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:556-61.
59. Kim SH, Song JH, Chung DR, Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, Lu M, So TM, Hsueh PR, Yasin RM, Carlos CC, Pham HV, Lalitha MK, Shimono N, Perera J, Shibl AM, Baek JY, Kang CI, Ko KS, Peck KR; ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1418-26.
60. Lee SO, Ryu SH, Park SJ, Ryu J, Woo JH, Kim YS. Meningococcal disease in the republic of Korea army: incidence and serogroups determined by PCR. *J Korean Med Sci* 2003;18:163-6.

61. Choi JM, Cho DS, Jin SC, Kim SH, Park DB, Kim YR. Ventriculostomy-associated infection : analysis of risk factors and the venue of external ventricular drainage. *Korean J Cerebrovasc Surg* 2007;9:55-9.
62. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992;339:405-8.
63. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377-82.
64. Leggiadro RJ. Penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. *Pediatrics* 1994;93:500-3.
65. McMaster P, McIntyre P, Gilmour R, Gilbert L, Kakakios A, Mellis C. The emergence of resistant pneumococcal meningitis--implications for empiric therapy. *Arch Dis Child* 2002;87:207-10.
66. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-16.
67. Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, Vargas SL, Klugman KP, Hussey GD, Frenck RW, Falleiros-Carvalho LH, Arguedas AG, Bradley J, Arrieta AC, Wald ER, Pancorbo S, McCracken GH Jr, Marques SR; Trovan meningitis Study Group. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:14-22.
68. Sáez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:356-61.
69. Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards DJ, Stoeckel K. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. *Chemotherapy* 1998;44:142-7.
70. Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie JO, Qureshi S, Simpson D; Guideline Development Group. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ* 2008;336:1367-70.
71. Anonymous. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1997;99:289-99.
72. Bae S, Lee J, Kim E, Lee S, Yu J, Kang Y. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:65-71.
73. Lebel MH, Hoyt MJ, McCracken GH Jr. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989;114:1049-54.
74. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet* 1989;1:1281-7.
75. Sudo F, Nakamura A, Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. Successful treatment of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b meningitis with high-dose ceftriaxone administration. *Kansenshogaku Zasshi* 2004;78:604-8.
76. Cherubin CE, Corrado ML, Nair SR, Gombert ME, Landesman S, Humbert G. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics. *Rev Infect Dis* 1982;4 (Suppl):S453-64.
77. Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:810-4.
78. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1981;71:693-703.
79. Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Inf Dis* 1985;7:604-12.
80. Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, Feris J, Puig JR, Akram S. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:83-7.
81. Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, McCracken GH, Jr. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:937-40.
82. Lodise TP Jr, Nau R, Kinzig M, Jones RN, Drusano GL, Sörgel F. Comparison of the probability of target attainment between ceftriaxone and cefepime in the cerebrospinal fluid and serum against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:445-52.
83. Rousseau JM, Soullié B, Villevielle T, Koeck JL. Efficiency of cefepime in postoperative meningitis attributable to *Enterobacter aerogenes*. *J Trauma* 2001;50:971.
84. Ahmed A. A critical evaluation of vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:895-903.
85. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Pallarés R, Sabaté I, Rufi G, Ariza J. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2467-72.
86. Böttcher T, Gerber J, Wellmer A, Smirnov AV, Fakhrjanali F, Mix E, Pilz J, Zettl UK, Nau R. Rifampin reduces production of reactive oxygen species of cerebrospinal fluid phagocytes and

- hippocampal neuronal apoptosis in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. J Infect Dis 2000;181:2095-8.
87. Nau R, Wellmer A, Soto A, Koch K, Schneider O, Schmidt H, Gerber J, Michel U, Brück W. Rifampin reduces early mortality in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. J Infect Dis 1999;179:1557-60.
88. Spreer A, Lugert R, Stoltefaut V, Hoecht A, Eiffert H, Nau R. Short-term rifampicin pretreatment reduces inflammation and neuronal cell death in a rabbit model of bacterial meningitis. Crit Care Med 2009;37:2253-8.
89. Aguilar J, Urdy-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. Medicine (Baltimore) 2010;89:117-25.
90. Al Kandari M, Jamal W, Udo EE, El Sayed A, Al Shammri S, Rotimi VO. A case of community-onset meningitis caused by hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* successfully treated with linezolid and rifampicin. Med Princ Pract 2010;19:235-9.
91. Kaufman BA. Infections of cerebrospinal fluid shunts. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the central nervous system, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997;555-77.
92. Orvin K, Bilavsky E, Weiner E, Shouval DS, Amir J. Successful antibiotic eradication of *Streptococcus pneumoniae* infection of a ventriculoatrial shunt. Int J Infect Dis 2009;13:e101-3.
93. Bradley JS, Scheld WM. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. Clin Infect Dis 1997;24 (Suppl 2):S213-21.
94. Force E, Taberner F, Cabellos C, Ribes S, Domenech A, Tubau F, Viladrich PF, Gudiol F. Experimental study of meropenem in the therapy of cephalosporin-susceptible and -resistant pneumococcal meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:685-90.
95. Force E, Taberner F, Cabellos C, Ribes S, Domenech A, Tubau F, Viladrich PF, Gudiol F. Evaluation of meropenem alone and combined with rifampin in the guinea pig model of pneumococcal meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28:807-11.
96. John CC, Aouad G, Berman B, Schreiber JR. Successful meropenem treatment of multiply resistant pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1009-11.
97. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr, Bradley JS. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J 1999;18:581-90.
98. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfaußler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. J Antimicrob Chemother 1995;36 (Suppl A):85-97.
99. Buckingham SC, Davis Y, English BK. Pneumococcal susceptibility to meropenem in a mid-south children's hospital. South Med J 2002;95:1293-6.
100. Chmelik V, Gutvirth J. Meropenem treatment of post-traumatic meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1993;32:922-3.
101. Nicasio AM, Quintiliani R Jr, DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Treatment of *Serratia marcescens* meningitis with prolonged infusion of meropenem. Ann Pharmacother 2007;41:1077-81.
102. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, Urban C, Rahal JJ Jr. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. Clin Infect Dis 1999;28:1134-8.
103. Asensi F, Otero MC, Pérez-Tamarit D, Rodríguez-Escribano I, Cabedo JL, Gresa S, Cantón E. Risk/benefit in the treatment of children with imipenem-cilastatin for meningitis caused by penicillin-resistant pneumococcus. J Chemother 1993;5:133-4.
104. Asensi F, Pérez-Tamarit D, Otero MC, Gallego M, Llanes S, Abadia C, Cantó E. Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by a multiply resistant pneumococcus. Pediatr Infect Dis J 1989;8:895.
105. Rodriguez K, Dickinson GM, Greenman RL. Successful treatment of gram-negative bacillary meningitis with imipenem/cilastatin. South Med J 1985;78:731-2.
106. Cottagnoud P, Pfister M, Cottagnoud M, Acosta F, Täuber MG. Activities of ertapenem, a new long-acting carbapenem, against penicillin-sensitive or -resistant pneumococci in experimental meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1943-7.
107. Cottagnoud PH, Täuber MG. New therapies for pneumococcal meningitis. Expert Opin Investig Drugs 2004;13:393-401.
108. Schonwald S, Beus I, Lisic M, Car V, Gmajnicki B. Ciprofloxacin in the treatment of gram-negative bacillary meningitis. Am J Med 1989;87:248S-9S.
109. Djukic M, Bottcher T, Wellmer A, Gerber J, Brocke VV, Eiffert H, Nau R. Moxifloxacin in experimental *Streptococcus pneumoniae* cerebritis and meningitis. Neurocrit Care 2005;2:325-9.
110. Krcmery V Jr, Filka J, Uher J, Kurak H, Sagát T, Tuharský J, Novák I, Urbanová T, Kralinský K, Mateicka F, Krcmeryová T, Jurga L, Sulcová M, Stencl J, Krupová I. Ciprofloxacin in

- treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:75-80.
111. Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1131-3.
112. Lo WT, Wang CC, Lee CM, Chu ML. Successful treatment of multi-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis with ciprofloxacin in a pre-term infant. *Eur J Pediatr* 2002;161:680-2.
113. Wong-Beringer A, Beringer P, Lovett MA. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997;25:936-7.
114. Graninger W, Zeitlinger M. Clinical applications of levofloxacin for severe infections. *Chemotherapy* 2004;50 (Suppl 1):16-21.
115. Rodriguez-Cerrato V, McCoig CC, Saavedra J, Barton T, Michelow IC, Hardy RD, Bowlware K, Iglehart J, Katz K, McCracken GH Jr. Garenoxacin (BMS-284756) and moxifloxacin in experimental meningitis caused by vancomycin-tolerant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:211-5.
116. Schmidt H, Dalhoff A, Stuert K, Trostdorf F, Chen V, Schneider O, Kohlsdorfer C, Brück W, Nau R. Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1397-407.
117. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, Brenneis C, Kaehler ST, Georgopoulos A, Schmutzhard E. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:379-82.
118. Destache CJ, Pakiz CB, Larsen C, Owens H, Dash AK. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of levofloxacin in an experimental rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:611-5.
119. Nau R, Schmidt T, Kaye K, Froula JL, Täuber MG. Quinolone antibiotics in therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39: 593-7.
120. Pea F, Pavan F, Nascimben E, Benetton C, Scotton PG, Vaglia A, Furlanut M. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3104-8.
121. Scotton PG, Pea F, Giobbia M, Baraldo M, Vaglia A, Furlanut M. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:e109-11.
122. Ergaz Z, Arad I, Bar-Oz B, Peleg O, Benenson S, Minster N, Moses A, Block C. Elimination of vancomycin-resistant enterococci from a neonatal intensive care unit following an outbreak. *J Hosp Infect* 2010;74:370-6.
123. Gattuso G, Palvarini L, Tomasoni D, Ferri F, Scalzini A. A case of community-acquired MRSA (CA-MRSA) sepsis complicated by meningoencephalitis and cerebral abscess, successfully treated with linezolid. *Infez Med* 2009;17:244-8.
124. Hameed N, Tunkel AR. Treatment of drug-resistant pneumococcal meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:274-81.
125. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Täuber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:981-5.
126. Ramírez P, Sahuquillo JM, Cortés C, Kot P, Bonastre JM. Linezolid as rescue therapy for pneumococcal meningitis. *Intensive Care Med* 2007;33:924-5.
127. Stahl JP. Treatment of community acquired bacterial meningitis, after microbiological identification. *Med Mal Infect* 2009;39:513-20.
128. Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, Müller HP, Stucki A. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3928-33.
129. Egermann U, Stanga Z, Ramin A, Acosta F, Stucki A, Gerber P, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Combination of daptomycin plus ceftriaxone is more active than vancomycin plus ceftriaxone in experimental meningitis after addition of dexamethasone. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3030-3.
130. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:720-3.
131. Grandgirard D, Oberson K, Buhlmann A, Gaumann R, Leib SL. Attenuation of cerebrospinal fluid inflammation by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin versus that by ceftriaxone in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1323-6.
132. Grandgirard D, Schurch C, Cottagnoud P, Leib SL. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2173-8.
133. Mook-Kanamori BB, Rouse MS, Kang CI, van de Beek D, Steckelberg JM, Patel R. Daptomycin in experimental murine pneumococcal meningitis. *BMC Infect Dis* 2009;9:50.
134. Stucki A, Cottagnoud M, Winkelmann V, Schaffner T, Cottagnoud P. Daptomycin produces an enhanced bactericidal activity compared to ceftriaxone, measured by [3H]

- choline release in the cerebrospinal fluid, in experimental meningitis due to a penicillin-resistant pneumococcal strain without lysing its cell wall. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2249-52.
135. Ellis-Pegler R, Galler L, Roberts S, Thomas M, Woodhouse A. Three days of intravenous benzyl penicillin treatment of meningococcal disease in adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:658-62.
136. Martin E, Hohl P, Gugli T, Kayser FH, Fernex M. Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I: Clinical results. *Infection* 1990;18:70-7.
137. Roine I, Ledermann W, Foncea LM, Banfi A, Cohen J, Peltola H. Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:219-22.
138. Singhi P, Kaushal M, Singhi S, Ray P. Seven days vs. 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J Trop Pediatr* 2002;48:273-9.
139. Lin TY, Chrane DF, Nelson JD, McCracken GH Jr. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 1985;253:3559-63.
140. Marks WA, Stutman HR, Marks MI, Abramson JS, Ayoub EM, Chartrand SA, Cox FE, Geffen WA, Harrison CJ, Harrison D, Paryani S, Tolpin MD. Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 1986;109:123-30.
141. Hervas JA, Fiol M, Cuesta M. Nonneonatal relapsing meningitis caused by *Listeria monocytogenes*. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:721.
142. Niklasson PM, Hambræus A, Lundgren G, Magnusson G, Sundelin P, Groth CG. *Listeria* encephalitis in five renal transplant recipients. *Acta Med Scand* 1978;203:181-5.
143. Scheer MS, Hirschman SZ. Oral and ambulatory therapy of *Listeria* bacteremia and meningitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mt Sinai J Med* 1982;49:411-4.
144. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J Hosp Infect* 1998;40:27-34.
145. Mancebo J, Domingo P, Blanch L, Coll P, Net A, Nolla J. Post-neurosurgical and spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 1986;18:533-8.
146. O'Neill E, Humphreys H, Phillips J, Smyth EG. Third-generation cephalosporin resistance among Gram-negative bacilli causing meningitis in neurosurgical patients: significant challenges in ensuring effective antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:356-9.
147. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
148. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
149. van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002;186:1047-52.
150. Weisfelt M, de Gans J, van der Poll T, van de Beek D. Pneumococcal meningitis in adults: new approaches to management and prevention. *Lancet Neurol* 2006;5:332-42.
151. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Perez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925-31.
152. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004405.
153. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
154. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, Liñares J, Gudiol F. Evaluation of combined ceftriaxone and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:315-20.
155. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1988-92.
156. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, Chevrel G, Bouadma L, Dreyfuss D. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007;44:250-5.
157. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, Ly VC, Dinh XS, Ho Dang TN, Dang QT, Nguyen DP, Nguyen HP, To SD, Nguyen VC, Nguyen MD, Campbell J, Schultz C, Parry C, Torok ME, White N, Nguyen TC, Tran TH, Stepniewska K, Farrar JJ. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-40.
158. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, French N, Njalale Y, Chitani A, Peto TE, Lalloo DG, Zijlstra EE. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J*

- Med 2007;357:2441-50.
159. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD004405.
160. Moon SY, Chung DR, Kim SW, Chang HH, Lee H, Jung DS, Kim YS, Jung SI, Ryu SY, Heo ST, Moon C, Ki HK, Son JS, Kwon KT, Shin SY, Lee JS, Lee SS, Rhee JY, Kang CI, Peck KR, Song JH. Is adjunctive corticosteroid beneficial in pneumococcal meningitis in a region with high rates of resistance to penicillin and ceftriaxone? J Neurol 2012 Jan 6 (in press)
161. Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. FEMS Microbiol Rev 2007;31:71-83.
162. Kilpi T, Peltola H, Jauhiainen T, Kallio MJ. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. Pediatr Infect Dis J 1995;14:270-8.
163. Lorenz S, Koedel U, Pfister HW. Mannitol, but not allopurinol, modulates changes in cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain water content during pneumococcal meningitis in the rat. Crit Care Med 1996;24:1874-80.
164. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG, Arbo A, Bologna R, Miño G, Goyo J, López E, de Andrade SD, Sarna S. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2007;45:1277-86.
165. Singhi S, Järvinen A, Peltola H. Increase in serum osmolality is possible mechanism for the beneficial effects of glycerol in childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 2008;27: 892-6.
166. Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, McCracken GH Jr. Mannitol treatment in experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. Pediatr Res 1987;22:118-22.
167. Minns RA, Engleman HM, Stirling H. Cerebrospinal fluid pressure in pyogenic meningitis. Arch Dis Child 1989;64:814-20.
168. Baek MY, Kim YM, Lee YJ, Nam SO. Risk factors of epilepsy after central nervous system infection in children. J Korean Child Neurol Soc 2010;18:33-9.
169. Cabellos C, Verdaguer R, Olmo M, Fernández-Sabé N, Císnal M, Ariza J, Gudíol F, Viladrich PF. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients: experience over 30 years. Medicine (Baltimore) 2009;88:115-9.
170. Chang CJ, Chang HW, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, Chang CS, Chuang YC, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang KW, Lu CH. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis. Pediatr Neurol 2004;31:165-71.
171. Wang KW, Chang WN, Chang HW, Chuang YC, Tsai NW, Wang HC, Lu CH. The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. Seizure 2005;14:586-92.
172. Zoons E, Weisfelt M, de Gans J, Spanjaard L, Koelman JH, Reitsma JB, van de Beek D. Seizures in adults with bacterial meningitis. Neurology 2008;70:2109-15.
173. Bianchetti MG, Thyssen HR, Laux-End R, Schaad UB. Evidence for fluid volume depletion in hyponatraemic patients with bacterial meningitis. Acta Paediatr 1996;85:1163-6.
174. Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B, Narakesri HP, Ganguli NK, Sialy R, Walia BN. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995;14:495-503.
175. Tauber MG, San de E, Fournier MA, Tureen JH, Sande MA. Fluid administration, brain edema, and cerebrospinal fluid lactate and glucose concentrations in experimental *Escherichia coli* meningitis. J Infect Dis 1993;168:473-6.
176. Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. Curr Opin Neurol 2009;22:277-82.
177. Kestle JR, Garton HJ, Whitehead WE, Drake JM, Kulkarni AV, Cochrane DD, Muszynski C, Walker ML. Management of shunt infections: a multicenter pilot study. J Neurosurg 2006; 105 (3 Suppl):177-81.
177. Tunkel AR, Kaufman BA. Cerebrospinal fluid shunt infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005;1126-32.
179. Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005;54:1-21.
180. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Current status of selected infectious diseases. Public Health Weekly Report 2012;4:961-7.
181. Kristiansen BE, Tveten Y, Jenkins A. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of *Neisseria meningitidis*? A population based study. BMJ 1998; 317:621-5.
182. Anonymous. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. JAMA 1976;235:261-5.
183. Anonymous. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. J Infect Dis 1976;134:201-4.

184. De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, De Maeyer-Cleempoel S, Reginster-Haneuse G, Dachy A, Bouckaert A, Lechat MF. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981;3 (1 Suppl):53-61.
185. Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJ, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I, Charlett A, Stuart JM. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004;328:1339.
186. Jacobson JA, Filice GA, Holloway JT. Meningococcal disease in day-care centers. *Pediatrics* 1977;59:299-300.
187. Anonymous. Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control. PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1995;5:R189-95.
188. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for the management of airline passengers exposed to meningococcal disease. 2000. Available at : <http://www.cdc.gov/travel/menin-guidelines.htm>. Accessed 11 March 2012.
189. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1977;9:105-10.
190. Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 2006;355:1466-73.
191. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA, Allais JM, Sookpranee M, Sanders WE Jr, Ferraro FM. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1740-1.
192. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'Asi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988;1:1239-42.
193. Gaunt PN, Lambert BE. Single dose ciprofloxacin for the eradication of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:489-96.
194. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:816-9.
195. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Hemophilus influenzae*. *J Exp Med* 1931;53:471-92.
196. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302-17.
197. Cho HK, Lee H, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, Kim JS, Kim JH, Kim CH, Kim HM, Park SE, Oh SH, Chung EH, Cha SH, Choi YY, Hur JK, Hong YJ, Lee HJ, Kim KH. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children in 1996-2005. *J Korean Med Sci* 2010;25:895-9.
198. Kim KH, Sohn YM, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim JH, Kim CH, Shin YK, Oh SH, Lee HJ, Cha SH, Hong YJ, Sohn KC. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children, 1986-1995. *J Korean Med Sci* 1998;13:60-4.
199. Goldwater PN. Effect of cefotaxime or ceftriaxone treatment on nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* type b colonization in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2150-2.
200. Ladhani S, Neely F, Heath PT, Nazareth B, Roberts R, Slack MP, McVernon J, Ramsay ME. Recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. *J Infect* 2009;58:3-14.
201. Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:551-65.
202. Ward JI, Fraser DW, Baraff LJ, Plikaytis BD. *Haemophilus influenzae* meningitis. A national study of secondary spread in household contacts. *N Engl J Med* 1979;301:122-6.
203. Cox F, Trinchler R, Rissing JP, Patton M, McCracken GH Jr, Granoff DM. Rifampin prophylaxis for contacts of *Haemophilus influenzae* type b disease. *JAMA* 1981;245:1043-5.
204. McVernon J, Howard AJ, Slack MP, Ramsay ME. Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2004;132:765-7.